



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ VE/VEYA GLP-1 ANALOGU KULLANAN
DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER
OLAY GELİŞİM ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahriye GÜLTAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2020



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ VE/VEYA GLP-1 ANALOGU KULLANAN
DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER
OLAY GELİŞİM ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahriye GÜLTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Soner CANDER

BURSA - 2020

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Özet.....	v
İngilizce Özet.....	vii
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	4
Gereç ve Yöntem.....	30
Bulgular.....	33
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar.....	57
Teşekkür.....	76
Özgeçmiş.....	77

KISALTMALAR

- ABCC8:** ATP-binding cassette C8
- ACEI:** Anjiotensin dönüştürü enzim inhibitör
- AGİ:** Alfa glukozidaz inhibitörü
- AKS:** Akut koroner sendrom
- ALT:** Alanin transaminaz
- APG:** Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu
- ARB:** Aldosteron-renin sistem blokeri
- AST:** Aspartat transaminaz
- BAG:** Bozulmuş açlık glukozu
- BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı
- BLK:** Beta lenfosit-spesifik kinaz
- C hücresi:** Kalsitonin üreten tiroid parafoliküler hücreleri
- CEL:** Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase)
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DPP-4:** Dipeptidil peptidaz 4
- DIDMOAD sendromu:** Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)
- DKA:** Diyabetik ketoasidoz
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- Ex:** Exitus
- FGF:** Fbroblast büyüme faktörü
- GAD:** Glutamik asit dekarboksilaz
- GDM:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus
- GFR:** Glomeruler filtrasyon hızı
- GIP:** Glukoza bağlı insülinotropik polipeptit
- GLN:** Glinid
- GLP-1:** Glukagon benzeri reseptör agonisti
- HbA1c:** Glikozile hemoglobin A1c
- HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HHD: Hiperosmolar hiperglisemik durum
HHNK: Hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma
HIV: İnsan immun eksiklik virusu
HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a
HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b
HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a
HT: Hipertansiyon
ICA: Adacık hücre antikoları
IGF: İnsulin benzeri büyüme faktörü
INS: İnsülin
IPF-1: İnsülin promotör faktör-1
KAH: Koroner arter hastalığı
KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11
KLF11: Kruppel like factor 11
KVH: Kardiyovasküler hastalık
KVS: Kardiyovasküler
KY: Kalp yetmezliği
LADA: Yetişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MACE: Majör advers kardiyovasküler olay
MDM: Medyan Değişim Miktarı
MEN: Multiple endokrin neoplazi
MET: Metformin
MI: Miyokard infarktüsü
MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11
NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1
OAD: Oral antidiyabetik
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
PAH: Periferik arter hastalığı
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PAX4: Paired box4
PDGF: Platelet kökenli büyüme faktörü

PIO: Pioglitazon

PPAR- γ : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ

PPG: Postprandiyal glukoz

SGLT-2: Sodyum-glukoz kotransporter-2

SU: Sulfonilüre

SVO: Serebrovasküler olay

TCF7L2: Transkripsiyon faktörü 7-benzeri 2

TENS: Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu

TIA: Geçici iskemik atak

TNF α : Tümör nekroz faktörü-alfa

VEGF: Vasküler endotelyak büyüme faktörü

VKI: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı ölümler non-diyabetik kişilere göre daha fazladır. Yakın zamanda SGLT-2 (sodyum glukoz kotransporter-2) inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin vb.) ve GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) analoglarının (eksenatid vb.) kardiyak etkileriyle ilgili yapılan ve olumlu sonuçlar alınan geniş çaplı çalışmaları örnek olarak fakültemizde bu tedavileri alan hastaların kardiyak açıdan durumlarını değerlendirdik. Kontrol grubu olarak kardiyak açıdan nötr etkili olduğu bilinen DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörü (linagliptin vb.) kullanan hastalarımızı aldık.

Çalışmamızı 400 hastayla, her tedavi grubunda (linagliptin, eksenatid, dapagliflozin, empagliflozin) en az 12 aydır tedavi almakta olan 100 hasta olacak şekilde, yürüttük. Tedavi başladıktan sonra gelişen miyokard infarktüsü (MI), serebrovasküler olay (SVO), kardiyak nedenlere bağlı ölüm, majör kardiyovasküler olay (MACE: MI, SVO ve kardiyak nedenli ölüm), kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, angina/akut koroner sendrom (AKS), periferik arter hastalığı ve tüm nedenlere bağlı ölümleri değerlendirdik.

Linagliptin grubunda MI %1, SVO %1, MACE %2, angina/AKS %2, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış %2 ve tüm nedenlere bağlı ölümün %4; eksenatid grubunda MACE %0, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış %1, angina/AKS %5 ve tüm nedenlere bağlı ölümün %0; dapagliflozin grubunda MACE %0, kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatış %2 ve tüm nedenlere bağlı ölümün %1; empagliflozin grubunda MACE %2, MI %1, SVO %1, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış %1 ve tüm nedenlere bağlı ölümün %1 oranında olduğu görüldü.

Kardiyovasküler patolojilerin toplamına bakıldığında linagliptin grubunda %10, eksenatid grubunda %6, dapagliflozin grubunda %4 ve empagliflozin grubunda ise %6 olduğu görülmüştür. Eksenatid, dapagliflozin, empagliflozin grubunda; linagliptine göre oran azalması görülse de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Daha önceden kardiyak

patolojisi olmayan ancak multiple risklere sahip olduğu bilinen hastalar arasında kıyaslama yapıldığındaysa toplam kardiyak patoloji oranlarının linagliptin grubuna göre eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar diyabet hastalarımızı kardiyak patolojilerden primer koruma açısından eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin tedavilerinin faydalı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Linagliptin, Eksenatid, Dapagliflozin, Empagliflozin, SGLT-2 inhibitörleri, Kardiyovasküler olay

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Cardiovascular Events Development Rates in Diabetes Mellitus Diagnosed Patients Using SGLT-2 Inhibitor or GLP-1 Analogue

Cardiovascular diseases and related deaths are higher in patients with type 2 diabetes than non-diabetic people. There are recent large-scale studies on the cardiac effects of SGLT-2 inhibitors (empagliflozin, dapagliflozin etc.) and GLP-1 analogues (exenatide etc.) with positive results. Based on these studies, we evaluated patients who receive treatments of empagliflozin, dapagliflozin and exenatide in our faculty, from a cardiovascular point of view. As the control group, we chose to engage the patients who are on DPP-4 inhibitor (linagliptin etc.), which is known to be cardiocly neutral.

We conducted our study with 400 patients in total, 100 patients in each treatment group (linagliptin, exenatide, dapagliflozin, empagliflozin) who have been receiving treatment for at least twelve months. We evaluated myocardial infarction (MI), cerebrovascular event (CVE), death due to cardiac causes, major cardiovascular event (MACE: MI, CVE and cardiac death), hospitalization due to heart failure, unstable angina/acute coronary syndrome (ACS), peripheral artery disease and all-cause deaths.

In our patients taking linagliptin, MI was 1%, CVE was 1%, MACE was 2%, unstable angina/ACS was 2%, hospitalization due to heart failure was 2% and all-cause death was 4%. In our patients taking exenatide, MACE was 0%, hospitalization due to heart failure was 1%, unstable angina/ACS was 5% and all-cause death was 0%. In our patients taking dapagliflozin, MACE was 0%, hospitalization due to heart failure was 2%, and all-cause death was 1%. In our patients taking empagliflozin, MACE was 2%, MI was 1%, CVE was 1%, hospitalization due to heart failure was %1 and all-cause death was %1.

When the total number of all cardiovascular pathologies are considered, they appear as 10% in the linagliptin group, 6% in the exenatide group, 4% in the dapagliflozin group, and 6% in the empagliflozin group. Although there is a decrease in the rate of cardiac pathologies and mortality in the exenatide, dapagliflozin, empagliflozin treatment groups compared to the linagliptin group, it was not statistically significant. When comparing patients who had no previous cardiac pathology but are known to have multiple risks, it was found that the total cardiac pathology rates significantly decreased statistically in the exenatide, dapagliflozin and empagliflozin group compared to the linagliptin group. These results show that the exenatide, dapagliflozin and empagliflozin treatments are beneficial for primary protection of our diabetic patients from cardiac pathologies.

Keywords: Linagliptin, Exenatide, Dapagliflozin, Empagliflozin, SGLT-2 inhibitors, Cardiovascular event

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM); insülin eksikliği veya insülin etki mekanizmasındaki hatalar nedeniyle vücudumuzun karbonhidrat, yağ ve proteinleri gerekli şekilde kullanamadığı toplumda çok sık görülen kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

Türkiye’de Eylül 1997–Mart 1998 tarihleri arasında DM ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) prevalansını araştırmak üzere yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) ile genel diyabet prevalansının %7.2 (daha önceden tespit edilmemiş %2.3) ve BGT prevalansının ise %6.7 olduğu görüldü (2). 12 yıl sonra Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yapılan TURDEP-II çalışmasından elde edilen sonuçlar TURDEP-I ile kıyaslandığında DM ve BGT prevalansının sırasıyla %90 ve %106 arttığı anlaşılmıştır (3).

Dünya genelinde, 18-99 yaş arası yetişkinlerde DM prevalansının 2017 yılında %8.4 olduğu ve 2045 yılında %9.9’a yükseleceği tahmin edilmektedir (4). Güncel verilere göre dünya üzerinde yaklaşık olarak 415 milyon diyabet hastasının var olduğu bilinmektedir (4). Tüm diabetes mellitus tanılı hastaların %90’ını tip 2 diyabetliler oluşturmaktadır (5).

Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanamaması uzun dönemde çeşitli komplikasyonların görülmesine neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, böbrek yetmezliği gibi hayati hastalıklar da mevcuttur. Glisemik kontrolün sağlanabilmesi için ilk basamak tedaviyi diyet, kilo kontrolü, günlük fiziksel aktiviteyi artırma gibi yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır.

Tip 2 DM’li hastalarda kardiyovasküler hastalık riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat artmıştır. Bu hastaların %65-70’i makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) nedeniyle kaybedilir (6). Çoğu diyabetik hastada yaşam tarzı değişiklikleri

yeterli olmaz; bu nedenle kardiyak patolojilerden koruyacak farmakolojik ajanlara ihtiyaç vardır.

Tip 2 DM prevalansının giderek artması ile birlikte hastaların önemli bir kısmında yeterli glisemik kontrol sağlanamamaktadır. Buna karşın diyabet tedavisindeki gelişmeler özellikle milenyumla birlikte ciddi bir ivme kazanmış ve birçok yeni ilaç kullanıma girmiştir. SGLT-2 (sodyum-glukoz kotransporter-2) molekülünü inhibe eden ilaçlar bunlardan bazılarıdır. Bu ilaçlar proksimal tübüldeki sodyum-glukoz kanallarını inhibe ederek böbrekten glukoz atılımını sağlamaktadır. Son zamanlarda SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 analoglarının (glukagon benzeri reseptör agonisti) kardiyak açıdan koruyucu etkilerine dair pek çok çalışma ve meta-analiz yapılmıştır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda her iki sınıfın da glisemik kontrolü geliştirdiği, aynı zamanda kardiyoprotektif ve renoprotektif etkiler sağladığı görülmüştür (7,8).

Özellikle SGLT-2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin vb.) hem kardiyak hem de renal açıdan etkileyici sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda SGLT-2 inhibitörleri grubundan empagliflozinin daha güvenli bir seçenek ve kardiyak açıdan sekonder korumada oldukça etkili bir ajan olduğu tespit edilmiş; fakat primer korumadaki rolü net olarak anlaşılamamıştır ve bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (9,10).

GLP-1 analogları (eksenatid, liraglutid vb.) kilo kaybı sağlayarak (visseral ve trunkal adipoz dokudaki azalmalar ile) obezitesi olan hastalar için uygun ilaçlar haline gelmişlerdir.

Biz de bu çalışma ile fakültemizde takipli diyabetes mellitus tanılı hastalardan; en az 12 aydır SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin, dapagliflozin) ve/veya GLP-1 reseptör agonisti (eksenatid) kullananlarda ilaca başlandıktan sonra gelişen kardiyovasküler olayların oranını tespit ederek daha önce yapılmış olan geniş prospektif çalışmaların retrospektif olarak gerçek yaşama izdüşümünü tespit etmeyi hedefledik.

Daha önce yapılan çalışmalarda DPP-4 (dipeptidil peptidaz 4) inhibitörleri olarak adlandırılan ilaçların kardiyak patolojilerden koruma açısından nötr olduğu tespit edilmiştir (11–13). Bu nedenle SGLT-2 inhibitörü ve/veya GLP-1 analogu kullanan hastaların verilerini DPP-4 inhibitörü

kullanan hasta grubu ile kıyaslayarak bu çalışmanın ülkemizde, diyabet tedavisinde SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 analogu kullanımının kardiyak açıdan etkileri hakkında fikir vermesi ve literatüre katkıda bulunmasını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı

Diabetes Mellitus; zamanla kalbe, vasküler yapılara, gözlere, böbreklere ve sinirlere ciddi hasar verebilen yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır. En yaygın olanı, genellikle yetişkinlerde, vücut insüline dirençli hale geldiğinde veya yeterli insülin yapmadığında ortaya çıkan tip 2 diyabettir (14).

1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 verilerine göre; dünya çapında 20-79 yaş arası tahmini 463 milyon yetişkin (bu yaş grubundaki tüm yetişkinlerin %9.3'ü) diyabet hastası vardır. 2019 verileri baz alınarak 2030 yılına kadar 578.4 milyon ve 2045 yılına kadar 700.2 milyon yetişkinin diyabetle yaşıyor olacağı öngörülmektedir (15).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 verilerine göre Türkiye nüfusunun (78.666.000) %13.2'si diyabet hastasıdır ve ülkemizdeki tüm ölüm nedenlerinin %2'sini diabetes mellitus oluşturmaktadır (16).

1.3. Diyabet Semptomları ve Tanı Kriterleri

Diyabet hastalarının çoğu tanı anında asemptomatiktir; rutin laboratuvar değerlendirmeleri esnasında hiperglisemi tespit edildikten sonra ileri tetkik edilerek diyabet tanısı alırlar.

Klasik hiperglisemi semptomları: poliüri, polidipsi, polifaji/iştahsızlık, noktüri, halsizlik, ağız kuruluğu, bulanık görme, kilo kaybı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları (17).

Serum glukoz konsantrasyonu 180 mg/dL'nin üzerine çıktığında glikozüri (osmotik diürez) ile birlikte poliüri başlar. Poliüri ve hipovolemiye bağlı olarak ağız kuruluğu ve polidipsi gelişir (18).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri tablo-1'de görülmektedir. Diyabet tanısı için tablo-1'de açıklanan 4 kriterden birisinin olması yeterlidir. İzole bozulmuş açlık glukozu (BAG), izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve BAG + BGT için her iki kriterin de mevcut olması gerekmektedir (1). Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekmektedir (1).

Tablo-1: Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları ile ilgili tanı kriterleri (1)

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				
A1C	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)				%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

1.4. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Olarak Sınıflandırılması

Tablo-2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (1,19)

I. Tip 1 DM (mutlak insülin yokluğuna neden olan beta hücre yıkımı) → A. İmmun aracılı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)	
IV. Diğer spesifik DM tipleri	E. İlaç-kimyasal ile indüklenen DM
A. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)• 9. Kromozom, CEL (MODY8)• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)• 11. Kromozom, INS (MODY10)• 8. Kromozom, BLK (MODY11)• Mitokondriyal DNA• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)• 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)• 3. Kromozom, APL11 (MODY14)• Diğerleri	<ul style="list-style-type: none">• Glukokortikoidler• Tiroid hormonu• Statinler• Vacor• Pentamidin• Nikotinic asit• Diazoksit• β-adrenerjik agonistler• Tiyazid diüretikler• Kalsinörin ve mTOR inhibitörleri• Hidantoinler• Asparaginaz• α-interferon• Proteaz inhibitörleri• Antipsotikler (atipikler ve diğerleri)• Epinefrin• Antiviral ilaçlar• Fenitoin• Diğerleri (transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
B. İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunizm• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendromu• Tip A insülin direnci• Diğerleri	F. İnfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• Konjenital kızamıkçık• Sitomegalovirüs• Koksaki virüs B• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
C. Ektokrin pankreas hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati• Hemokromatoz• Kistik fibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri• Karboksil ester lipazdaki mutasyonlar	G. İmmun aracılı nadir DM formları <ul style="list-style-type: none">• Stiff-man Sendromu• Anti insülin reseptör antikoları• Diğerleri
D. Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">• Akromegali,• Cushing sendromu,• Glukagonoma• Feokromositoma• Hipertiroidizm• Somatostatinoma• Aldosteronoma• Diğerleri	H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Down sendromu• Klinefelter sendromu• Turner sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington kores• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiri• Prader-Willi sendromu• Alström Sendromu• Diğerleri
MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.	

1.3. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, pankreatik beta hücrelerinin tahrip olması ve mutlak insülin eksikliğine yol açması ile karakterizedir. Bu durum genellikle beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır (tip 1A). Adacık hücresi antikoru (ICA) veya diğer adacık otoantikoru (glutamik asit dekarboksilaz [GAD] 65 antikoru; insülin tirozin fosfatazlar, insülinoma ilişkili protein 2 [IA-2] ve IA-2 beta; ve çinko taşıyıcı ZnT8) teşhisi koymak için yardımcı olabilir; pozitif sonuç immün aracılı (tip 1A) diyabetin bir göstergesidir (20). Bununla birlikte, pankreas otoantikorlarının olmaması, tip 1 diyabet olasılığını ekarte ettirmez. Mutlak insülin eksikliği olan bazı hastalarda otoimmünite kanıtı yoktur ve beta hücre yıkımını açıklayacak bilinen başka bir neden yoktur. Bu hastaların idiyopatik tip 1 diabetes mellitus (tip 1B) hastası oldukları kabul edilir (20).

1.3.1. Yetişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet (LADA)

Daha çok İskandinav popülasyonlarında yapılmış olan eski çalışmalar, tip 1 diyabet prevalansı yüksek olan ve belirgin tip 2 diyabetli popülasyonlarda yetişkinlerin %7.5-10'unun pankreatik beta hücre antijenlerine yönelik otoantikorlara (ICA veya GAD65) sahip olabileceğini göstermiştir (21–23).

Bu yetişkinlerin genellikle tanı esnasında insülin ihtiyacı yoktur, ancak birkaç ay veya yıllar sonra insüline bağımlı hale gelirler. Bu durum "yetişkinlerde latent otoimmün diyabet" (LADA) olarak adlandırılır ve tüm diyabet vakalarının çok küçük bir bölümünü oluşturur (24–26). Genotipleme analizlerinde, LADA hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin genetik özelliklerini paylaşmaktadır (27–29).

1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM; hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonundaki görelî bozukluk ile karakterizedir. Artan obezite ile belirgin şekilde prevalansı yükselen yaygın bir hastalıktır (30).

Çeşitli faktörler nedeniyle Tip 2 DM'nin patogenezini anlamak karmaşıktır. Klinik özellikler genetik veya çevresel etkenlerle ortaya çıkabilir ve bu da kesin nedeni belirlemeyi zorlaştırır (31). Bununla birlikte hipergliseminin kendisi pankreatik beta hücre fonksiyonunu bozarak insülin direncini şiddetlendirebilir; bu durum kısır bir hiperglisemi döngüsüdür (32).

Tip 2 diyabet sıklıkla hipertansiyon, obezite, yüksek LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) konsantrasyonları gibi kardiyovasküler hastalık riskini arttıran diğer durumlarla birlikte; bu tabloya "metabolik sendrom" denir (33).

1.4.1. Tip 2 DM Etyopatogenezi

Tip 2 diyabet patogenezinde bozulan insülin salınımı ve insülin direncinin önemi pek çok çalışmada ele alınmıştır (34–36). Diyabetik olmayan 714 Meksikalı-Amerikalı ile yapılan 7 yıllık prospektif bir çalışmada azalan insülin sekresyonu ve insülin direncinin tip 2 DM için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (34). Diyabet sıklığının çok yüksek olduğu Pima Kızılderilileri arasında, normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransı ve diyabete geçiş, insülinle uyarılan glukoz yıkımı ve glukozla uyarılan insülin sekresyonunda eşlik eden azalmalarla karakterizedir (36). Başlangıçta diyabet tanısı olmayan 6500'den fazla İngiliz memur ile yapılan prospektif bir diğer çalışmada ise ortalama 10 yıl takipten sonra 505 kişiye DM tanısı konmuş; diyabet gelişen hastalarda tanıdan önceki beş yıl boyunca insülin duyarlılığında belirgin bir azalma görülmüştür (37).

İnsülin direnci, tip 2 DM için en önemli prediktör faktör olabilir (38,39). Hipergliseminin kendisi beta hücreleri üzerinde toksik bir etki ile (muhtemelen

insülin gen ekspresyonunu azaltarak) tablonun kötüleşmesine katkıda bulunur (40).

Sağlıklı bireylerde insülin üretimi, proinsülden insülinin ayrılmasıyla gerçekleşir. Salgılanan insülinin %10-15'i proinsülin ve onun dönüşüm ara maddelerinden oluşur. Buna karşılık, tip 2 diyabette proinsulin olan immünoreaktif insülin oranının önemli ölçüde arttığı (>%40) tespit edilmiştir (41). Proinsulin sekresyonundaki artış, obezite geliştikten sonra daha da fazla olur. Bu sadece obezite nedeni insülin direncinin getirdiği artan salgı talebine verilen yanıtı temsil etmez, aynı zamanda beta hücre disfonksiyonunu da temsil eder (42). Tip 2 DM etyopatogenezinde genetik faktörlerin önemi bilinmektedir. Tip 2 diyabet tanılı ebeveynlerin zayıf ve normoglisemik (diyabetik olmayan) çocuklarında yapılan bir çalışma ile çocuklarda insülinle uyarılan kas hücresine glukoz taşınması, kasta glikojen sentezi ve nonoksidatif glukoz metabolizması gibi olayların etkilendiği gösterilmiştir (43). Buna dayanarak insülin direncinin hipergliseminin ortaya çıkmasından yıllar önce var olduğu söylenebilir. Bu çalışmada insülin direnci olan çocukların kastaki hücre içi lipid içeriğinde bir artış tespit edilmiş ve bu yağ asidi metabolizmasındaki düzensizliğin insülin direncine aracılık edebileceği düşünülmüştür. Başka bir çalışmada bu çocuklarda tespit edilen yağ asidi metabolizmasındaki düzensizlik, mitokondriyal fonksiyonda kalıtsal bir kusurdan kaynaklanıyor gibi görünmektedir (44).

Genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonunun önemi, tip 2 diyabetli iki ebeveynin diyabetik olmayan çocukları ile yapılan başka bir çalışmayla incelenmiştir. İnsülin duyarlılığının, tip 2 diyabetli birinci derece akrabaları olmayan ideal vücut ağırlığındaki normal deneklerinkine benzer; fakat obezite derecelerinin artmasıyla birlikte insülin duyarlılığındaki progresif azalmanın, tip 2 diyabetli birinci derece akrabası olanlarda çok daha belirgin olduğu görülmüştür (39).

Tip 2 diyabet prevalansı aynı ortamda yaşayan etnik gruplar arasında önemli farklılıklar göstermektedir, bu durum da genetiğin önemini vurgulamaktadır (45–47). Tip 2 diyabetli hastaların %39'unda hastalığı olan en az bir ebeveyn vardır (48). Tip 2 diyabetli bir hastanın birinci derece akrabası

için yaşam boyu diyabet riski, ailede diyabet öyküsü olmayan yaş ve kilo uyumlu bireylerden 5 -10 kat daha fazladır (47). Bununla birlikte, diyabet için genetik riski artmış gruplar arasında bile, çevresel faktörler diyabet gelişiminde önemli bir rol oynar (49).

Kilo artışı ve fiziksel aktivitenin azalmasının tip 2 DM riskini belirgin şekilde arttırdığı bilinmektedir (50). Obezite, insülin aracılı glukoz alımında periferik dirence neden olur ve ayrıca beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını azaltabilir (51–53). Obezitenin insülin direncini indüklediği mekanizma net olarak anlaşılmamıştır. Birçok çalışma, obeziteyi hem diyabet hem de aterosklerozun patogeneze bağlayan ortak bir aracı olarak inflamasyonun rolüne odaklanmıştır (54,55). Tip 2 diyabet insidansının; C-reaktif protein, interlökin (IL)-6, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF α) ve lökosit sayısı gibi inflamasyon markerlarının artışı ile uyumlu olarak arttığı tespit edilmiştir (56–59). Yoğun yaşam tarzı değişikliklerinin inflamasyon belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir (60).

Obez hastalarda plazma serbest yağ asidi konsantrasyonları yüksektir ve bu durum tip 2 DM için bir risk faktörüdür (61). Artan serbest yağ asitleri insülin sekresyonunu ve insülinle uyarılan glukoz alımını inhibe edebilir (62).

Tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemiye birden çok fizyopatolojik bozukluk katkıda bulunmaktadır. 2009'da DeFronzo tarafından yazılan bir makalede bu fizyopatolojik olaylar "uğursuz sekizli" olarak isimlendirilmiştir ve sekiz maddede özetlenmiştir (63).

1) İnsülin direncine bağlı olarak kas hücrelerinde glukoz alımının ve kullanımının azalması

2) Yağ dokusunda insülin direncine ile artan lipoliz ve yağ dokusundan insülin direncini etkileyen adipositokinlerin salınımı

3) Pankreas beta hücre disfonksiyonu sebebiyle insülin sekresyonunda bozulma

4) Pankreas alfa hücrelerinde hiperplazi ve buna bağlı artmış glukagon sekresyonu

5) Karaciğerde glukoneogenezin aktive olmasıyla hepatik glukoz üretiminin artması

6) Böbreklerde glukoz reabsorbsiyon eşiğinin yükselmesi ve buna bağlı olarak glukozun geri emiliminde artış

7) Bağırsaklardan salınan inkretinlerin azalması nedeniyle inkretin etkisinin azalması

8) Santral nörotransmitter fonksiyon bozukluğuna bağlı metabolik disregulasyon

Sonuç olarak anormal insülin sekresyonu ve insülinin etkisine periferik dokularda direnç gelişmesi ile tip 2 DM gelişmektedir.

1.5. Diyabet Tarama Endikasyonları ve Tanı Testleri

Tip 1 DM açısından rutin tarama endikasyonu olmamakla birlikte çeşitli toplumlarda aile taraması yapılmaktadır (tip 1 diyabetli hastaların birinci derece yakınlarında otoantikör bakılmaktadır) (1). Klasik diyabet semptomları varsa kan glukoz ölçümleri yapılmalıdır.

Tip 2 DM açısından tüm yetişkinler risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve yüksek riskli kişiler belirlenmelidir.

VKİ (vücut kitle indeksi) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve diyabet açısından asemptomatik olan kişiler aşağıdaki risk gruplarından birine dâhil iseler yılda bir kez taranmalıdırlar; hiçbir risk grubuna dâhil değilse 40 yaşın üzerinde 3 yılda bir taranmaları önerilmektedir (64).

Tip 2 DM açısından riski yüksek olan kişiler;

- Diyabet tanılı birinci derece akrabaya sahip olmak
- Yüksek riskli ırk/etnik kökene mensup olmak (örn: Afro-Amerikan, Latino, Amerikan, Asya kökenli Amerikalı, Pasifik Adalı)
- GDM (Gestasyonel Diyabetes Mellitus) teşhisi konmuş kadınlar
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak)

- HDL kolesterol seviyesi <35 mg/dL (0.90 mmol/L) ve/veya trigliserit seviyesi >250 mg/dL (2.82 mmol / L)
- Polikistik over sendromu olan kadınlar
- Fiziksel hareketsizlik (sedanter yaşam)
- Diğer klinik insülin direnci ile ilişkili durumlar (örn: şiddetli obezite, akantozis nigrikans)

Diyabet taraması için genellikle açlık plazma glukozu (APG) ya da uluslararası standardizasyon programına uygun test yöntemleri kullanılıyorsa HbA1c değeri kullanılır. APG<100 mg/dl veya HbA1c<%5,7 ise ek bir incelemeye gerek yoktur. APG≥126 mg/dl veya HbA1c≥%6,5 ise aşikâr diabetes mellitus vardır (65).

APG 100-125 mg/dl arasında ya da HbA1c %5,7- %6,4 arasında ise 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılabilir. OGTT sonucunda APG<100 mg/dl ve 2. saat sonunda bakılan plazma glukozu <140 mg/dl olan bireyler normal olarak kabul edilir. APG<100 mg/dl iken 2. saat sonunda bakılan plazma glukozu 140 mg/dl-199 mg/dl arasında olanlara bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanısı konur. APG 100-125 mg/dl arasında iken 2. saat sonunda bakılan plazma glukozu <140 mg/dl altında olanlara bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı konur. APG 100-125 mg/dl arasında iken 2. saat sonund bakılan plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olan kişilerde ise BAG + BGT birlikte bulunur. OGTT ile açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl ve 2. saat sonunda bakılan plazma glukozu ≥200 mg/dl olanlara diyabet tanısı konmuş olur (1,64) (Tablo 1).

1.6. Diyabetik Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri

Tablo-4: Diyabetli hastalarda glisemik kontrol hedefleri (1)

	Hedef	Gebelik
A1C	≤ 7	%6-6.5
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	70-100 mg/dl
Öğün sonrası 1. saat PPG		<140 mg/dl (tercihen 120)
Öğün sonrası 2. saat PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

APG:açlık plazma glukozu, A1C:HbA1c, PPG:postprandiyal glukoz

“Hastalık yoktur, hasta vardır.” ilkesine dayanarak bazı hastalarda glisemik kontrol hedeflerinin değişebileceği unutulmamalıdır. Yaşlı hastalarda eğer 10 yıllık yaşam beklentisi düşük, hipoglisemi riski fazla, diyabetle ilişkili komplikasyonlar ilerlemiş, komorbiditerler mevcut ve diyabet tanısını uzun süre önce almışsa sıkı glisemik kontrol önerilmez. 2007 ve 2008 yıllarında yapılmış olan ACCORD ve VA-DT çalışmaları; geriatric ve diyabet süresi >10 yıl olan kişilerde sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler olay riskini arttırdığını ve bu risk artışının da hipoglisemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (66,67).

1.7. Diyabetin Komplikasyonları

Hiperglisemi, mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (68,69). Retinopati, nefropati ve nöropati gibi diyabetes mellitus komplikasyonlarının insidans ve prevalansının diyabet süresi ile orantılı olarak arttığı bilinmektedir (70).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS), HbA1c'nin tip 2 DM tanılı hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarla güçlü bir ilişkisinin olduğunu göstermiştir (71). Bu çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c'de görülen %1'lik azalma, mikrovasküler komplikasyonlarda %37 ve amputasyon veya periferik vasküler hastalıklara bağlı ölümlerde %43 azalma ile ilişkilendirildi.

Epidemiyolojik analizler kronik hiperglisemi ile kardiyovasküler hastalık (KVH) oranlarındaki artış arasında da bir korelasyon olduğunu göstermektedir (72–77).

Tablo-5: Diyabete bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar (19)

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar		Diğer komplikasyonlar
	Makrovasküler	Mikrovasküler	
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) • Diyabetik ketoasidoz (DKA) • Laktik asidoz • Hipoglisemi 	<ul style="list-style-type: none"> • Koroner arter hastalığı (KAH) • Periferik vasküler hastalık • Serebrovasküler hastalık 	<ul style="list-style-type: none"> • Diyabetik nefropati • Diyabetik retinopati • Diyabetik nöropati 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal (gastroparezi, diyare) • Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu) • Dermatolojik • Enfeksiyöz • Katarakt • Glokom

1.7.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD, hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma [HHNK] olarak da adlandırılır) diyabetes mellitusun en ciddi akut komplikasyonlarıdır

DKA genç (<65 yaş) hastalarda daha sık görülürken, hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) en sık 65 yaş üstü hastalarda görülür (78,79). HHD tablosunda mortalite oranı yüzde 10-20 arasındadır, bu da DKA tablosundaki mortalite oranından yaklaşık 10 kat daha yüksektir (80).

DKA, tip 2 DM hastalarda ciddi enfeksiyon, travma, kardiyovasküler hastalıklar veya diğer acil durumlar gibi aşırı stres koşulları altında ortaya çıkabilir. HHD varlığında serum glukoz konsantrasyonu genellikle 1000

mg/dL'nin üzerindedir ancak DKA'da genellikle 800 mg/dL'nin altında ve sıklıkla 350- 450 mg/dL arasındadır (81).



^(*)Kitabchi AE, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32:1335-43'den modifiye edilerek alınmıştır.

Şekil-1: DKA ve HHD patogenezi (79,82)

DKA ve HHD tablosunda hormonal değişiklikler, glukoz metabolizmasındaki üç temel etki ile hiperglisemiye neden olur (79,83):

- Periferik dokularda glukoz kullanımının bozulması
- Hepatik ve renal glukoneogenez artması
- Glikojenolizin artması

Tablo-6: DKA ve HHD'nin tipik laboratuvar özellikleri (79)

	Diyabetik Ketoasidoz			Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
	Hafif	Orta	Şiddetli	
Plazma glukozu(mg/dL)	>250	>250	>250	>600
Arteriyal pH	7.25-7.30	7.0-7.24	>7.00	>7.30
Serum bikarbonat	15-18	10-15	<10	>18
İdrar ketonları	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum Ozmolaritesi	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı	>10	>12	>12	Değişken
Bilinç durumu	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor/koma	Stupor/koma

DKA ve HHD varlığında tedavinin ana unsurları; altta yatan hastalığın tespiti ve tedavisi, sıvı-elektrolit replasmanı, plazma glukoz yüksekliğinin yavaş ve kontrollü bir şekilde düzeltilmesi, bu esnada gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle hastanın yakın takibidir (79,84).

Hipoglisemi plazma glukozunun 60 mg/dl'nin altına düşmesidir. İatrojenik hipoglisemi insülin veya insülin sekretagoları ile tedavi edilen hastalarda görülebilir (85). Hastanın eğitimi, sık parmak ucu kan şekeri ölçümü, hastaya özel glisemik hedefler, profesyonel rehberlik ve destekle önlenir.

1.7.2. Kronik Komplikasyonlar

Amerika Birleşik Devletleri'nden Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın yayınlamış olduğu raporda ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC)'nin hazırlamış olduğu kılavuzlarda tip 2 DM, koroner kalp hastalığı eşdeğeri olduğu düşünülerek, en yüksek risk kategorisinde yer alır (86,87).

Diabetes Mellitus tanısı alan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler patolojilerdir.

Hiperglisemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) ilişkilidir (88–95). Framingham Kalp Çalışması'nda diyabetin kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde ikiye, kadınlarda üçe katladığı tespit edilmiştir (89).

Diyabet kendi başına KVH açısından bir risk faktörü olmasının yanında düşük HDL, yüksek LDL, obezite ve hipertansiyon ile birlikte prezente olabildiği için aterojenik risk faktörleri açısından yükü fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'nden Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve 6. Ortak Ulusal Komite tarafından yayınlanan kılavuzlar, diyabetli hastalarda hiperlipidemi, hipertansiyon gibi koroner risk faktörlerini daha agresif bir şekilde tedavi etmek gerektiğini belirtmiştir (87,92).

52 ülkeden gelen hasta verileri ile yapılan INTERHEART çalışmasına göre diyabet, miyokard infarktüs (MI)'nin popülasyona atfedilebilir riskinin yüzde 10'unu oluşturmaktadır (96). Diyabet hastalarında sessiz MI daha sık görülür ve bu durumun diyabetik nöropati ile ilişkili olarak kalbin otonom denervasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (97–100).

Diyabetes mellitus tanılı hastalarda iskemik serebrovasküler olaylar (SVO) diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (101–105). Diyabetes mellitusla ilişkili inme riskinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (103). Minör iskemik SVO ya da geçici iskemik atak (TIA) öyküsü olan hastalarda bozulmuş glukoz toleransı iskemik inme açısından risk faktörü olabilir (106). Diyabetik olmayanlarda yapılan çalışmalarla HbA1c'deki artışın karotis arterde plak gelişme riskini de arttırdığı gösterilmiştir ve bu durum da karotis aterosklerozu için bir risk faktörü olabilir (107,108). Bunun yanı sıra diyabetin neden olduğu dislipidemi ve diyabetle birlikte görülebilen obezite ve sedanter yaşam da serebrovasküler komplikasyonlar için diğer risk faktörleridir.

Diyabet genellikle alt ekstremitte arterlerinde aterosklerozu neden olur ve periferik arter hastalığı için ciddi bir risk faktörüdür (109–112). Periferik arter hastalığı diyabetli hastalarda uzun süreli ciddi sakatlığa neden olabilir

(113,114). Periferik arter hastalığı olan diyabetli kişilerde iskemiye bağlı istirahat ağrısı veya ülserasyon insidansı da artmıştır (115). Diyabetik hastalarda HbA1c'deki %1 artışın, periferik arter hastalığı gelişme riskinde yaklaşık %30 artışa neden olduğu gösterilmiştir (116).

Diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlardan olan retinopati görme kaybının en önemli nedenlerinden birisidir; 25-74 yaş arasındaki hastalarda görme bozukluğunun temel nedenidir (117–119). Tip 2 DM'li hastalarda HbA1c düzeyinde her %1'lik azalmanın retinopati riskinde %37 azalma ile ilişkili olduğu UKPDS çalışmasında gösterilmiştir (120). Klinik diyabetik retinopatinin başlamasından önce retinada gözlenebilen en erken bulgu lökositlerin retinal vasküler endotele fazla miktarda yapışmasıdır ve bu durum vasküler geçirgenliğin artmasına neden olabilir (121). Endotel bütünlüğünün kaybı esnasında IGF-1, PDGF, FGF ve VEGF gibi büyüme faktörleri salınarak retinal iskemiye yol açar ve diyabetik retinopatiye zemin hazırlar. Diyabetik retinopati temel olarak non-proliferatif ve proliferatif retinopati olarak ikiye ayrılır. Non-proliferatif retinopati zaman içinde proliferatif retinopatiye ilerleyebilir (122). Diyabetik retinopati açısından tip 2 diyabetli hastalara tanı aldıktan hemen sonra, tip 1 diyabetli hastalara ise tanı aldıktan sonra yaklaşık 5 yıl içinde tarama yapılması önerilmektedir (123). Diyabetik retinopati tedavisinde glisemik kontrolün sağlanması önemlidir, bunu yanı sıra anti-VEGF ajanlar, fokal fotokoagülasyon, intravitreal glukokortikoid, vitrektomi, antiplatelet ajanlar diğer tedavi seçenekleridir (124–131).

Diabetes Mellitus, tüm dünya genelinde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biridir (4). Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin yaygın bir nedenidir; fakat diyabetik nefropati hastalarında son dönem böbrek yetmezliği insidansı nispeten düşüktür. Çünkü diyabetik nefropatisi olan hastaların büyük bir kısmının renal replasman tedavisi gerekmeden önce öldüğü tespit edilmiştir (132,133).

Diyabetik nefropatinin klasik olarak diyabetik retinopati sonrasında gelişen albuminüri (≥ 30 mg/gün ya da ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{dakika}$ ya da ≥ 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$

kreatinin) ile başladığı düşünülse de bazı çalışmalar albuminüri gelişmeden de tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) azalabildiğini göstermektedir (134). Bu nedenle diyabetik nefropatinin "en erken belirteci albüminüridir" kısıtlamalarına karşı, birçok bilimadamı hızlı eGFR düşüşünün prognostik öneme sahip olduğunu öne sürmektedir (135). Diyabetes mellitus tanılı hastaların bazılarında hastalık seyrinin başlarında paradoksal olarak yüksek bir GFR vardır ve bu duruma "glomerüler hiperfiltrasyon" denir. Glomerüler hiperfiltrasyon, albüminüri progresyonu ve böbrek fonksiyonlarında bozulma riskleri ile ilişkili bulunmuştur (136,137). Kronik böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği korkulan bir komplikasyon olsa da kardiyovasküler olaylar ve ölüm, böbrek replasman tedavisine duyulan ihtiyaçtan daha fazladır (132,133,138–141). Diyabetik nefropatili hastalarda yüksek albüminüri düzeyleri ve düşük eGFR, bağımsız ve ek olarak kardiyovasküler komplikasyonlar ve ölüm riskini artırır (133,142–145).

Tablo-7: Diyabetik nefropati evrelemesi (146)

1. Evre: eGFR ≥ 90 ml/dk/1,73 m ² ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1,73 m ² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1,73 m ² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır
4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1,73 m ² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır
5. Evre: eGFR < 15 ml/dk/1,73 m ² ya da diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Diyabetik nefropatili hastalar erken dönemde genellikle asemptomatik oldukları için taramalara önem verilmelidir. Tip 1 DM'li hastalarda tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM'li hastalarda ise tanıdan hemen sonra eGFR, spot mikroalbumin, idrarda albümin/kreatin oranı gibi tarama tetkiklerine başlanmalıdır. Diyabetik nefropatinin yönetilmesinde sıkı glisemik

kontrol önemlidir. Glisemik kontrolün, yüksek miktar proteinürinin dahi progresif böbrek hasarına gidişini yavaşlatacağı düşünülmektedir (147–150). Bunun yanı sıra tedavide diyetle alınan proteinin kısıtlanması, tansiyon regülasyonu ve ACEI/ARB gibi ilaçlar kullanılıp intraglomerüler basınç azaltılarak glomerüler yaralanma minimize edilebilir (151–154). Ayrıca diyabetik nefropatili hastalarda SGLT-2 inhibitörleri (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) ve GLP-1 analogları (liraglutid, dulaglutid) kullanılarak renoprotektif etkilerinden yararlanılması önerilmektedir (8,155–161). DPP-4 inhibitörlerinin ise nefropati açısından nötr etkili oldukları bilinmektedir (13,162).

Diyabetin bir diğer kronik komplikasyonu olan diyabetik nöropatinin, nihayetinde (yaklaşık 10 yıl içinde) hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıktığı görülmüştür (163–165). Distal simetrik sensorimotor polinöropati, en yaygın diyabetik nöropati türüdür.

Tablo-8: Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması (166)

1. Diffüz nöropati <ul style="list-style-type: none">• Distal simetrik polinöropati (en yaygın)• Otonom nöropati [kardiyovasküler (düşük kalp hızı değişkenliği, dinlenme taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, ani ölüm/malign aritmi); mide-barsak (gastroparezi, enteropati/diyare, kolonik hipomobilité/konstipasyon); ürogenital (nörojen mesane, erektil disfonksiyon, kadın cinsel işlev bozukluğu); sudomotor disfonksiyon (distal hipohidroz/anhidroz, gustatuar terleme); hipoglisemi farkındalığı, anormal pupiller disfonksiyon]
2. Mononöropati (mononöritis múltipleks)
3. Radikülopati/Poliradikülopati
4. Diyabette yaygın olan non-diyabetik nöropatiler

Diyabetik nöropatinin uyuşma, karıncalanma, ağrı gibi semptomları genellikle ayak parmaklarından, ayak distal ucundan başlar ve geceleri bu semptomlar artar (167). Diyabetik nöropatili hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir (166). Bu hastalarda tedrici olarak gelişen his kaybı ayakta ülserlerin oluşmasına ve diyabetik ayak tablosuna neden olur. Diyabetik

nöropati taramasına tip 1 diyabetlilerde tanı konulduktan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanı anından itibaren başlanmalı ve her sene nöropati taraması yapılmalıdır. Tarama monofilaman veya diapazon gibi basit testlerle gerçekleştirilebilir (146).

Diyabetik nöropatinin tedavisinde glisemik kontrolün rolü tip 1 diyabetli hastalarda daha büyüktür, tip 2 diyabetli hastalarda ise glisemik kontrol küçük bir risk azalması sağlar; bu durumun tip 2 diyabete eşlik eden diğer metabolik sendrom komponentlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (166,168,169). Tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı bir diyet ve düzenli egzersiz içeren yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte lipidleri, kan basıncını, hastanın kilosunu ve glikozu normalleştirmek için birçok hedefe odaklanmak gerekmektedir (166).

Ağrılı diyabetik nöropati için birinci basamak farmakoterapi seçenekleri arasında birkaç antidepresan (duloksetin, venlafaksin, amitriptilin ve diğer trisiklik ilaçlar) ve gabapentinoid antiepileptik ilaçlar (pregabalin, gabapentin) bulunur (170). Bunların yanı sıra kapsaisin, alfa-lipoik asit, lidokain yamaları, TENS (transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu), akupunktur gibi yöntemler denenebilir (171–176).

Diyabet hastalarında hayat boyu ayak ülseri riski %34'e kadar çıkabilir ve ayakta ülseri olan diyabet hastalarında hastaneye yatış oranı artmaktadır (177). Diyabet hastalarında koruyucu ayak bakımı, hastaların bu konuda bilinçlendirilmesi, ayak hijyenine önem verilmesi ve düzenli ayak muayenesi hastaları amputasyona kadar gidebilecek komplikasyonlardan korumak için önemlidir. Tedavi seçenekleri diyabetik ayağın durumuna göre planlanır. Gereği halinde antibiyotik, cerrahi, hiperbarik oksijen ve diğer yara bakım prosedürleri uygulanabilmektedir.

1.8. Diyabetes Mellitusun Tedavisi

Yeni tanı diyabetli hastalara beslenme/yeme düzeni, fiziksel aktivite, metabolik kontrolü optimize etme ve komplikasyonları önleme açısından kapsamlı bir diyabet eğitimi verilmelidir. Obezitesi olan hastalar diyet yaparak

kilo verme konusunda teşvik edilmelidir; böylelikle tüm bu davranışsal modifikasyonlar, glisemik kontrolü iyileştirmek için kullanılabilir. Ancak tip 2 DM’li hastalar genellikle buna ek olarak farmakolojik tedaviye de ihtiyaç duyar. Glisemik kontrole ek olarak, kardiyak risk azaltımına önem vermek gerekir (yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra sigarayı bırakma, kan basıncı kontrolü, statin ile serum lipitlerini azaltma, aspirin) (178,179). Farmakolojik tedaviyi seçerken hastanın kliniği/komorbiditeleri (hiperglisemi, kardiyovasküler/serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik, karaciğer hastalığı, başlangıç A1C seviyesi, semptomlarının varlığı), bireysel tedavi hedefleri, ilaçların bireysel olarak glikoz düşürücü etkinliği, yan etki profili, tolere edilebilirliği ve maliyet gibi parametreler düşünülmelidir. Metformin; glisemik kontrolü sağlamadaki etkinliği, kilo vermeye katkısı, hipoglisemi yapmaması, hastalar açısından genel olarak tolere edilebilir olması ve uygun maliyet nedeniyle -herhangi bir kontrendikasyon yoksa- diyabette ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir (180).

Tablo-9: Diyabette farmakolojik tedavi seçenekleri (181)

İlaç grubu	Örnek etken madde
Biguanidler	Metformin
Alfa-glukozidaz inhibitörü	Akarboz, Miglitol
DPP-4 inhibitörü	Linagliptin, sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin
İnsülin sekretagoları	Sülfonilüreler (gliklazid, glimepirid, glipizid) ve meglitinidler (nateglinid, repaglinid)
SGLT-2 inhibitörü	Dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin
Tiazolidinedionlar	Rosiglitazon, pioglitazon
Amilin agonisti	Pramlintid
GLP-1 analogu	Eksenatid, liraglutid, duaglutid, liksisenatid, albiglutid
İnsülin	Uzun etkili (glargin, detemir, NPH); kısa etkili (aspart, glulizin, lispro, regüler) ve miks insülinler

SGLT:sodyum/glukoz kotransporter, GLP:glukagon benzeri peptid, DPP:dipeptidil peptidaz

İnsülin sekretogoglarından sülfonilüreler, uzun süredir kullanımdadır ve ucuz ilaçlardır. Meglitinidlerin ve bazı sülfonilürelerin etki süreleri kısadır. Her iki grup da postprandiyal kan şekerinin kontrol altında tutmak amacıyla yemeklerden önce kullanılır; hipoglisemiye neden olabilirler. Meglitinidler sık dozlama gerektirmektedir ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda daha güvenlidir.

Tiazolidindionlar, yağ dokusunda insülin direncini azaltır. Bunu bir çeşit transkripsiyon faktörü olan PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-g)'yi aktifleştirerek yapar. Türkiye'de bu gruptan sadece pioglitazon bulunmaktadır. HbA1c'yi düşürme etkinliği iyi olup bazı çalışmalarda birkaç mmHg'lık kan basıncı azalması da sağladıkları tespit edilmiştir (182). Hipoglisemi yapmazlar, HDL' yi artırıp trigliseridi azaltırlar.

Alfa-glukozidaz inhibitörleri intestinal alfa glukozidazı inhibe edip karbonhidratların sindirimini yavaşlatırlar ve böylece geri emilimi de azaltmış olurlar. Tokluk kan şekeri üzerine etkileri vardır.

Amilin analogu olan pramlintid; gastrik boşalmayı yavaşlatır, tokluk hissini artırır ve yemek sonrasında fazlaca glukagon artışını baskılayarak postprandiyal kan şekeri üzerine etki eder (183–185).

Bu ilaçların yan etkilerinden kısaca bahsetmek gerekirse metformin ile gaz, şişkinlik, diyare gibi gastrointestinal sistem semptomları, laktik asidoz, B12 eksikliği; sülfonilüreler ile hipoglisemi, kilo artışı, alerji, cilt reaksiyonu, hepaotoksisite, agranülositoz, kemik iliği aplazisi; tiazolidindionlarla ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliği, kilo artışı, LDL artışı, AST (aspartat transaminaz) - ALT (alanin transaminaz) artışı, postmenopozal kadınlarda ve ileri yaş erkeklerde kemik kitlesinde azalma ve kırık riskinde artış, erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal artış; alfa-glukozidaz inhibitörleri ile şişkinlik, hazımsızlık, karaciğer enzimlerinde artış gibi durumlar sayılabilir (186).

1.8.1. Diyabet Tedavisinde DPP-4 İnhibitörleri, GLP-1 Analogları, SGLT-2 İnhibitörlerinin Yeri ve Kardiyovasküler Etkileri

Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1), ince bağırsağın L hücrelerinde yer alan proglukagon gen ürünüdür ve gıdalara yanıt olarak salgılanır (187) ve esas etkisini pankreatik adacıklardan glukoz bağımlı insülin salınımını uyararak gerçekleştirir (188). GLP-1, gastrik boşalmayı yavaşlatır (189) ve postprandiyal glukagon salınımını azaltır (187,190). Tüm bu mekanizmalarla vücudun glisemik kontrolüne katkıda bulunur.

DPP-4 inhibitörleri, dipeptidil peptidaz-4 enzimini inhibe eden oral antidiyabetik ilaç grubudur. DPP-4 enzimi, glukozu bağı insülinotropik polipeptit (GIP) ve GLP-1 dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif peptitleri deaktive eden çoğu hücrenin yüzeyinde bulunan bir enzimdir; bu enzimin inhibisyonu GLP-1 düzeyini arttıracığından kan şekeri regülasyonuna katkıda bulunur. Diyabet hastaları için ilk basamak tedavi değildir; ancak kronik böbrek hastası olanlarda, özellikle hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda, metformini tolere edemeyen veya kontrendikasyonu olan hastalarda monoterapi olarak kabul edilebilir. Metformin, tiazolidindion veya sülfonilüre ile yetersiz kan şekeri kontrolü olan hastalar için kombinasyon tedavisi olarak düşünülebilir. Kronik böbrek hastalarında daha çok linagliptin tercih edilir çünkü bu ajanın büyük bir kısmı enterohepatik sistem tarafından elimine edilir. DPP-4 inhibitörü grubundaki ilaçların potansiyelleri glisemik kontrol açısından benzerdir (191). Yapılan pek çok çalışma sonucunda DPP-4 inhibitörlerinin kardiyovasküler olayları veya böbrek hastalıklarını arttırmadığına ve azaltmadığına, yani nötr etkili olduklarına kanaat edilmiştir (11–13,192–195). DPP-4 inhibitörlerinin tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine de herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (196).

DPP-4 inhibitörleri genel olarak iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Kilo alımı üzerine herhangi bir etkileri yoktur ve hipoglisemi yapmazlar (197). Yaygın görülen yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri semptomlardır (burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı). Nadir yan etkilerinden birisi pankreatittir. Pankreatit öyküsü olan hasta DPP-4 inhibitörü kullanmamalı veya DPP-4 inhibitörü kullanan hastada pankreatit gelişirse ilacı kesilmelidir (186). DPP-4 inhibitörlerinin, diğer diyabet ilaçlarına kıyasla inflamatuvar barsak hastalıklarında artışa neden olduğu tespit edilmiştir (198). Nadir de olsa anafaksi, anjioödem, cilt reaksiyonları gelişebilir. Vildagliptin, saksagliptin ve sitagliptin şiddetli eklem ağrıları ile ilişkilendirilmiştir (199). Eklem ağrıları genellikle ilacı bıraktıktan sonra bir ay içinde düzelir ve bu hastalara aynı ya da başka bir DPP-4 inhibitörü yeniden başlandığında tekrarlayan şiddetli eklem ağrısı gelişebilir (200).

Sentetik GLP-1 reseptör agonistleri, DPP-4 enzimi tarafından metabolize edilmeye karşı direnç gösterir ve böylece daha uzun yarı ömürleri vardır. GLP-1 reseptörüne bağlanıp pankreastan glukozu bağı insülin salınımını uyarırlar. Yapılan çalışmalarda tüm GLP-1 agonisti ajanların kilo vermeye katkıda bulunduğu ve HbA1c'yi etkin bir şekilde düşürdüğü; fakat dilaglutid, liraglutid gibi uzun etkili GLP-1 agonistlerinin kısa etkili olanlara göre HbA1c ve kan şekeri kontrolünde daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (201).

Liraglutid ile ilgili yapılan bir randomize çalışmada tip 2 diyabeti olan, ≥ 50 yaş ve beraberinde en az bir kardiyovasküler patoloji (yaklaşık yüzde 80'inde miyokard enfarktüsü, inme veya böbrek yetmezliği) olanlar veya ≥ 60 yaş ise bir kardiyovasküler risk faktörü (örn. hipertansiyon, mikroalbuminüri) olan 9340 hastada (ortalama HbA1c 8.7) liraglutidin kardiyovasküler etkileri incelenmiştir. Ortalama 3.8 yıllık bir takipten sonra, liraglutid kullanan hastalarda primer sonlanımın (kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme) daha az olduğu görülmüştür (202). Daha önceden bilinen kalp yetmezliği olan hastalarda ise liraglutidin kalp yetmezliği ile ilgili ölüm zamanı, kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış gibi sonuçları değiştirmedeği görülmüştür (202,203).

Subkutan semaglutid ile yapılan ve 3297 hastanın dahil edildiği çalışmada, medyan 2 yıllık takipten sonra semaglutid kullanan hastalarda primer sonlanımın daha az olduğu; fakat daha fazla diyabetik retinopati olduğu görülmüştür (204). Benzer şekilde oral semaglutid ile yapılan çalışmada daha az primer sonlanım olduğu ama farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı belirtilmiştir (205).

Dulaglutid ile yapılan bir çalışmada 9901 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve ortalama 5.4 yıllık takipten sonra haftada bir subkutan dulaglutid alan hastalarda daha az primer sonlanım meydana geldiği tespit edilmiştir (205). Lixisenatid ile yapılan çalışmada ise 6608 hasta değerlendirilmiş; ortalama 2 yıllık takip sonrası primer sonlanım ve kalp yetmezliği verileri açısından plasebo grubu ile aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (206). Haftada bir uygulanan eksanatid ile yapılan çalışmada 14752 hasta

çalışmaya dahil edilmiş ve ortalama 3.2 yıllık takip sonrası plasebo grubu ile aralarında primer sonlanım açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (207).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda nefropati riskinin azaldığı; sadece semaglutid ile yapılan çalışmada retinopati riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar mikrovasküler komplikasyonları değerlendirmek amacıyla hazırlanmadığından süreleri nispeten kısadır. GLP-1 agonistlerinin mikrovasküler komplikasyonlara etkisini anlayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

GLP-1 agonistlerinin tüm nedenlere bağlı ölümler açısından etkisiz olduğu görülmüştür (196). GLP-1 agonistlerinin kilo vermeye katkısının olduğu bilinmektedir (208). Diyabet tedavisinde GLP-1 agonistleri ilk basamak tedavi değildir. Öncelikli olarak kilo kaybı ya da hipogliseminin önlenmesi hedeflenen hastalar veya kardiyovasküler hastalığı olanlarda metformin ile kombinasyon halinde kullanım için uygun olabilir. GLP-1 reseptör agonistleri, glukozu düşürme üzerine ilave etki görülmediği için DPP-4 inhibitörleri ile kombine kullanılmamalıdır (209). Bazal insülinle GLP-1 agonistinin kullanımı uygundur; fakat bolus insülinle kullanımını destekleyen veriler sınırlıdır (210). GLP-1 reseptör agonistlerinin bilinen en sık yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkilerdir ve hastaların %10-50'sinde görülebilir (208). Hipoglisemi yapmazlar. Pankreatit açısından DPP-4 inhibitörleri ile benzer riskleri taşımaktadırlar; ancak kesin kanıt yoktur. Enjeksiyon bölgesinde cilt reaksiyonu olabilir veya GLP-1'e karşı antikor gelişebilir. GFR<30 ise eksenatid kullanılmamalıdır. Eksenatid, liraglutid ve dulaglutid ile sıçanlarda yapılan çalışmalarda benign ve malign tiroid C hücre neoplazileri ile ilişkili oldukları görülmüştür (211,212); fakat insanlarda herhangi bir etkisinin olup olmadığı belirsizdir çünkü insanlar sıçanlardan çok daha az C hücrelerine sahiptir ve GLP-1 reseptörünün insan C hücrelerinde ekspresyonu çok düşüktür. Bu konu ile ilgili veriler elde edilene kadar liraglutid, eksenatid ve semaglutidin medüller tiroid kanseri veya multiple endokrin neoplazi 2A/2B açısından kişisel ya da aile öyküsü olan hastalarda kullanılması uygun değildir.

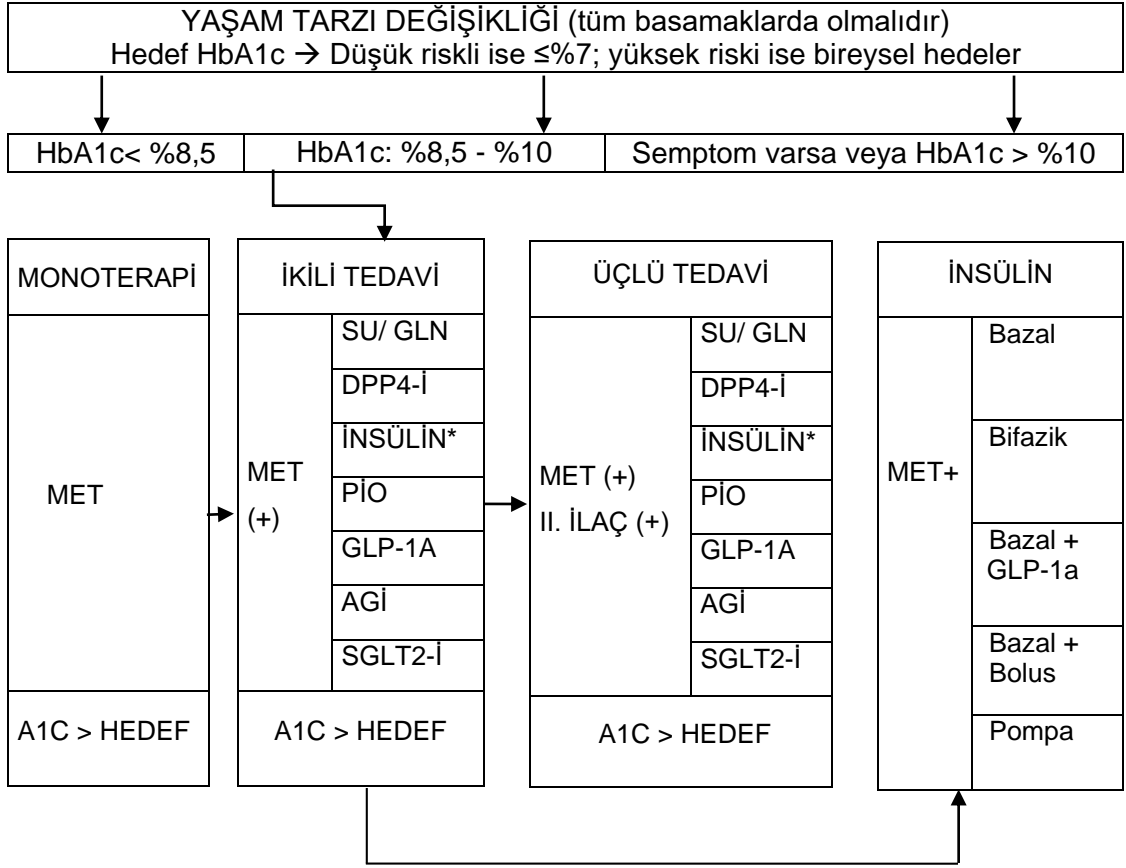
Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT-2), proksimal tübülde eksprese edilir ve filtrelenmiş glukoz yükünün yaklaşık %90'ının geri emilimini sağlar. SGLT-2 inhibitörleri, bu etkinin yaklaşık %70'lik kısmını engelleyerek glukozun renal atılımını teşvik eder ve bu sayede tip 2 diyabet hastalarında kan şekerini düşürücü etki gösterir. SGLT-2 inhibitörleri hipoglisemi yapmazlar; kan basancını azaltır ve kilo vermeye katkıda bulunurlar (213). Tip 2 diyabetli hastalar için ilk basamak tedavi değildirler. Metformin ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen glisemik kontrol sağlanamayan, kalp yetmezliği olan, nefropatisi olan (GFR >45) veya GLP-1 agonistlerinin kontrendike olduğu ve artan insülin dozları nedeniyle kilo artışı olan hastalarda tercih edilebilirler. Tip 1 diyabet, GFR <45 veya daha önce diyabetik ketoasidoz öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. Sık genitoüriner sistem enfeksiyonu geçiren hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinden uzak durulmalıdır. SGLT2 inhibitörleri ozmotik diürezisi artırarak hafif dehidratasyona neden olabileceğinden, akut böbrek hasarı riskini yükseltecek ilaçlarla (nonsteroid antiinflatuarlar, ACEI, ARB vb.) birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalarda kanagliflozinin HbA1c'yi empagliflozin ve dapagliflozinden biraz daha fazla azalttığı görülmüştür (214,215).

EMPA-REG çalışması ile empagliflozinin ve CANVAS çalışması ile kanagliflozinin kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (9,216). DECLARE çalışmasında dapagliflozinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan veya riski altında olan tip 2 diyabetli hastalarda MACE oranlarını azaltmadığı; ancak kalp yetmezliği olan hastalarda daha düşük kardiyovasküler ölüm veya hastaneye yatış sağladığı görülmüştür (217). Şimdiye kadar yapılan kardiyovasküler çalışmalar, büyük kardiyovasküler olaylar için tehlike oranını arttırmak ve çalışmalarını daha kısa sürede tamamlamak için kardiyak açıdan yüksek riskli popülasyonlar ile yapılmıştır. Bu nedenle, düşük riskli hastalarda kardiyovasküler güvenlik ve varsayılan kardiyovasküler yararların anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Yukarıda bahsedilen dapagliflozin çalışmasında

kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların oranı %60 iken, empagliflozin çalışmasında bu oran %0 ve kanagliflozin çalışmasında ise %34'tür; sonuçlardaki farklılık çalışma popülasyonlarındaki kardiyovasküler hasta oranlarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Yapılan meta-analizlerde de SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olayları, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı görülmüştür (8,218). Empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozinin nefropatiyi de azalttığı tespit edilmiştir (8). Başlangıç şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda nefropati açısından fayda sağlamadığı için SGLT-2 inhibitörlerinin GFR<45 olan hastaya başlanmaması, tedavi başlandıktan sonra GFR<30 olursa kesilmesi önerilmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin kilo vermeye katkıda bulunduğu bilinmektedir (213,219,220).

SGLT-2 inhibitörlerinin yan etkileri arasında vulvovajinal kandidiyaz bulunmaktadır; bu ilacı kullanan kadınların %10-15'inde gelişme riskinin 2-4 kat arttığı görülmüştür (221–223). Bunun yanı sıra idrar yolu enfeksiyonlarına da neden olabilmektedirler (213,224,225). SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda nadiren ürosepsis, pyelonefrit ve fournier gangreni gibi vakalar da bildirilmiştir. SGLT-2 inhibitörleri ozmotik diürez yaptıkları için yaşlı hastalarda veya diüretik, ACEI, ARB grubu ilaç kullanan hastalarda semptomatik hipotansiyona neden olabilirler. SGLT-2 inhibitörü kullanan bazı hastalarda öglisemik diyabetik ketoasidoz (kan şekeri <250) görülmüştür (226–229). Hastaların öglisemik olması ketoasidoz tablosunun tanınmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle bulantı, kusma, halsizlik şikâyetleri olan hastalarda kan gazı ve keton düzeyine erken bakmak gerekir. Yapılan bazı çalışmalarda kanagliflozinin kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ve kırıklarla ilişkili olabileceği tespit edilmiş (230); fakat daha sonra güvenlik çalışmalarının meta-analizleri sonucunda SGLT-2 inhibitörlerinin kemik sağlığı açısından zararlı olmadığına kanaat edilmiştir (231). Bazı çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin artmış ayak ülseri ve ampütasyon ile ilişkili oldukları tespit edilmiş (226,232), bu konuda özellikle kanagliflozin daha riskli bulunmuştur (216,233,234).

Tablo-10: Tip 2 Diyabet tedavi algoritması (235)



*Bazal insülin tercih edilmeli, SU/GLN ile verilmemek koşulu ile bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, OAD: Oral antidiyabetik, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU:Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, SGLT2-İ: Sodyum glukoz kotransportu 2 inhibitörü).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak retrospektif analiz şeklinde planlandı. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.04.2019 tarihli ve 2019-7/18 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine ve Genel Dahiliye polikliniğine Mart 2017 – Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran ya da aynı tarihler arasında servise yatırılıp yapılan; daha önce aynı grup ilaç kullanmadığı halde linagliptin (DPP-4 inhibitörü), eksenatid (GLP-1 analogu), dapagliflozin (SGLT-2 inhibitörü) veya empagliflozin (SGLT-2 inhibitörü) başlanmış ve en az 12 ay devam etmiş olan hastalar taranarak; bu ilaçlara başlamadan önce, başladıktan 6 ay sonra ve 1 yıl sonra takibi olan ve sistem üzerinde aradığımız verilerin kayıtlı bulunduğu hastalar çalışmaya alındı. İlaç başladıktan sonra takipten çıkan hastalar ve/veya verileri tam olmayanlar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- Erişkin (>18 yaş) Tip 2 DM tanılı hastalar
- En az 12 aydır DPP-4 inhibitörü, GLP-1 analogu ve/veya SGLT-2 inhibitörü grubundan ilaçlarla tedavi alanlar
- Elektronik kayıtları yeterli verileri içerenler

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- Tip 1 DM hastaları
- Pediatrik yaş grubunda olanlar
- Gebelik ve laktasyon dönemindeki kadın hastalar
- İlaç başladıktan sonra takibini başka hastanede yapan hastalar

Bu çalışmada 4 ilaç grubunun (linagliptin, eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin) kardiyovasküler etkilerini değerlendirdik. İncelediğimiz tedavi grupları arasında en yeni tedavinin empagliflozin olması nedeniyle, tek merkezde yürüttüğümüz çalışmamızda her tedavi grubunun hasta sayısını empagliflozin kullanmakta olan hastalarımızın sayısına göre belirledik. Hastanemizde empagliflozin kullanan ve takipleri düzenli yapılmakta olan maksimum 100 hastaya ulaşabildik. Bu nedenle her tedavi grubundan 100 hasta seçerek çalışmamızı yürüttük. Bunun için hedefin üzerinde dosya taranarak çalışma kriterlerimize uygun olan hastalar seçildi. Toplamda 818 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı (229 linagliptin, 140 eksenatid, 272 dapagliflozin ve 177 empagliflozin kullanan hasta dosyası tarandı) ve böylece her ilaç grubundan kriterlerimize uygun 100 hasta bulunarak toplamda 400 hasta çalışmaya katılmış oldu.

Hasta dosyalarına hastanemizin Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden ulaşıldı ve dosyalar ayrıntılı olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara kullanıp kullanmadıkları; hipertansiyon, hiperlipidemi ve kalp hastalığının varlığı veya yeni gelişen kardiyovasküler patolojiler (primer sonlanım: miyokard infarktüsü, inme ve ölümcül kardiyovasküler olay; sekonder sonlanım: angina/akut koroner sendrom, periferik arter hastalığı ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış) ve tüm nedenlere bağlı ölümler not edildi. Kardiyak açıdan yeterli veriye ulaşamayan bazı hastalara telefonla ulaşılarak bilgi alındı. Glisemik açıdan hastanemizde ölçülmüş olan 0. (sıfırıncı ay: tedavi başlamadan hemen önce), 6. ve 12. aydaki açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HbA1c değerleri kaydedildi. Bunun yanı sıra mevcut biyokimyasal tetkikler arasında lipid profili (LDL kolesterol ve trigliserid), üre, kreatin, GFR, mikroalbumin, trombosit, ast, alt parametrelerinin sıfır, altı ve on ikinci aydaki değerleri kaydedildi. Hastaların DPP-4 inhibitörü, GLP-1 agonisti veya SGLT-2 inhibitörü kullanmaya başlamadan hemen önce aldıkları tüm ilaçlar ve tedavi başladıktan 1 yıl sonra aldıkları tüm ilaçlar not alınarak karşılaştırma yapıldı. Tedavi başlanmadan önce insülin kullanıyorlarsa başlangıçtaki ve 1 yılın sonundaki insülin dozları not edilerek insülin ihtiyacının azalıp azalmadığı ile ilgili

değerlendirme yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce kilo, boy ve vücut kitle indeksi parametrelerinin de değerlendirilmesi planlanmıştı; fakat çalışmamız retrospektif olduğu için kayıt sistemindeki eksiklikler nedeniyle 400 hastanın büyük bir kısmında boy-kilo verilerine ulaşılamadığından bu parametrelerin çalışmadan çıkarılması gerekti. Hastaların linagliptin, eksenatid, dapagliflozin veya empagliflozin kullanmaya başlamadan önce, ilaca başladıktan sonra altıncı ve on ikinci aydaki tüm parametrelerin değerleri not edilerek 0-6 aylık ve 0-12 aylık değişimler hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenler ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum:maksimum) ya da n(%) değerleriyle ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre tedavi grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonrasında anlamlılık bulunması durumunda gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar Dunn testi kullanılarak yapılmıştır. Tedavi gruplarında 6. ay ve 12. ayda elde edilen ölçümlerin başlangıç değerleriyle karşılaştırılması için yapılan analizlerde ise Wilcoxon İşaretili Sıra Testi ya da eşleştirilmiş örneklem için t-testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ise Pearson ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton Testi ya da Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 143 erkek (%35.8) ve 257 kadın (%64.3) olmak üzere toplam 400 hastanın verileri mevcuttur. Dört ilaç grubunda (linagliptin, eksenatid, dapagliflozin, empagliflozin) 100'er hasta incelendi. Tablo 11'de her bir ilaç grubundaki hastaların yaş, cinsiyet dağılımları ve sigara kullanımı, hipertansiyon tanısı, daha önceden geçirilmiş kalp hastalığı, ACEI/ARB kullanımı, betabloker kullanımı, spiranolakton kullanımı, lipid düşürücü ilaç kullanımı, insülin kullanımı oranları yer almaktadır.

Yaş ortalamasının linagliptin kullanan hastalarımızda 62.19 ± 12.02 , eksenatid kullananlarda 56.23 ± 10.76 , dapagliflozin kullananlarda 58.10 ± 9.78 ve empagliflozin kullananlarda 58.20 ± 10.31 olduğu tespit edildi. Tedavi grupları arasında yaş dağılımına göre anlamlı fark vardır. Alt grup analizlerde linagliptin kullanan hastalarda medyan yaşın; eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.015$ ve $p = 0.026$). Gruplar arasında yaş ile ilgili yapılan diğer karşılaştırmalarda farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Linagliptin kullanan hastaların %49'u kadın, %51'i erkek; eksenatid kullananların %81'i kadın, %19'u erkek; dapagliflozin kullananların %70'i kadın, %30'u erkek ve empagliflozin kullananların %57'si kadın, %43'ü erkekti. Tedavi grupları arasında cinsiyet dağılımına göre anlamlı fark vardır. Alt grup analizlerde eksenatid grubunda kadınların oranı, linagliptin ve empagliflozin gruplarına göre daha yüksektir ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Dapagliflozin grubunda kadınların oranı linagliptin grubuna göre daha yüksektir ($p = 0.002$).

Tablo 11: Tedavi grupları arasında bazal karakteristiklerin karşılaştırılması

	Linagliptin (n=100)	Eksenatid (n=100)	Dapagliflozin (n=100)	Empagliflozin (n=100)	p-değeri	İkili Karşılaştırmalar (grup _i v.s. grup _j)					
						ρ _{lin-ekse.}	ρ _{lin-dapag.}	ρ _{lin-empag.}	ρ _{ekse-dapag.}	ρ _{ekse-empag.}	ρ _{dapag-empag.}
Yaş(yıl)	64(22:90) 62.19±12.02	57(29:77) 56.23±10.76	59(25:82) 58.10±9.78	59(28:79) 58.20±10.31	<0.001^a	<0.001^d	0.015^d	0.026^d	>0.999 ^d	>0.999 ^d	>0.999 ^d
Cinsiyet											
Kadın	49(%49)	81(%81)	70(%70)	57(%57)	<0.001^b	<0.001^b	0.002^b	0.257 ^b	0.071 ^b	<0.001^b	0.056 ^b
Erkek	51(%51)	19(%19)	30(%30)	43(%43)							
Sigara	17(%17)	20(%20)	16(%16)	17(%17)	0.891 ^b	-	-	-	-	-	-
HT	60(%60)	60(%60)	54(%54)	46(%46)	0.149 ^b	-	-	-	-	-	-
Eski KVS	19(%19)	15(%15)	22(%22)	34(%34)	0.009^b	0.451 ^b	0.599 ^b	0.016^b	0.202 ^b	0.002^b	0.059 ^b
ACEI/ARB	44(%44)	40(%40)	45(%45)	42(%42)	0.896 ^b	-	-	-	-	-	-
Betabloker	27(%27)	14(%14)	19(%19)	20(%20)	0.146 ^b	-	-	-	-	-	-
Spiranolakton	3(%3)	1(%1)	3(%3)	1(%1)	0.647 ^c	-	-	-	-	-	-
Lipid düşürücü	33(%33)	15(%15)	27(%27)	37(%37)	0.003^b	0.003^b	0.355 ^b	0.553 ^b	0.037^b	<0.001^b	0.130 ^b
İnsülin	50(%50)	33(%33)	38(%38)	47(%47)	0.047^b	0.012^b	0.076 ^b	0.621 ^b	0.460 ^b	0.043^b	0.198 ^b

Veriler n(%), medyan(minimum:maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

HT:Hipertansiyon, KVS: Kardiyovasküler hastalık, ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Aldosteron-renin sistem blokeri

^a: Kruskal Wallis Testi, ^b: Pearson Ki-Kare Testi, ^c: Fisher-Freeman-Halton Testi, ^d: Dunn Testi

Linagliptin grubunda hastaların %17'si, eksenatid grubunda hastaların %20'si, dapagliflozin grubunda hastaların %16'sı ve empagliflozin grubunda hastaların %17'si sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanımı bakımından tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Linagliptin grubunda hastaların %60'ının, eksenatid grubunda %60'ının, dapagliflozin grubunda %54'ünün ve empagliflozin grubunda hastaların %46'sının bilinen hipertansiyonu mevcuttu. Hipertansiyon varlığı bakımından tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Daha önceden kardiyovasküler olay geçiren ya da bilinen kalp hastalığı olan hastaların oranı linagliptin grubunda %19, eksenatid grubunda %15, dapagliflozin grubunda %22, empagliflozin grubunda ise %34'tü. Eski kalp hastalığı olanların oranına göre tedavi grupları arasında anlamlı fark vardır. Alt grup analizlerde empagliflozin grubunda daha önceden geçirilmiş kardiyak patoloji oranının, linagliptin ve eksenatid grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0.002$).

Linagliptin grubunda hastaların %44'ü, eksenatid grubunda %40'ı, dapagliflozin grubunda %45'i ve empagliflozin grubunda %42'si ACEI veya ARB grubundan bir ilaç kullanmaktaydı. ACEI/ARB kullanımı açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Linagliptin grubunda beta bloker kullanımı %27 iken, eksenatid grubunda %14, dapagliflozin grubunda %19 ve empagliflozin grubunda %20'yd. Betabloker kullanımı açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Spiranolakton kullanımı linagliptin grubunda %3, eksenatid grubunda %1, dapagliflozin grubunda %3 ve empagliflozin grubunda %1'di. Spiranolakton kullanımı açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Lipid düşürücü ilaç kullanımı linagliptin grubunda %33, eksenatid grubunda %15, dapagliflozin grubunda %27, empagliflozin grubunda ise %37'yd. Antilipid kullanımına göre tedavi grupları arasında anlamlı fark vardır. Alt grup analizlerde linagliptin, dapagliflozin ve empagliflozin grubunda

lipid düşürücü ilaç kullanım sıklığı, eksenatid tedavi grubuna göre daha yüksektir (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.037$ ve $p<0.001$).

Linagliptin grubunda hastaların %50'si, eksenatid grubunda %33'ü, dapagliflozin grubunda %38'i ve empagliflozin grubunda %47'si insülin kullanmaktaydı. İnsülin tedavisi alma durumuna göre tedavi grupları arasında anlamlı fark vardır. Alt grup analizlerde linagliptin ve empagliflozin grubunda insülin kullanma oranı, eksenatid grubuna göre daha yüksektir (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.043$). Yalnızca dapagliflozin grubunda 2 hastanın 1 yıl içinde insülini bırakabildiği görüldü. Bunun yanı sıra linagliptin grubunda 6 hastanın, eksenatid grubunda 7 hastanın, dapagliflozin grubunda 1 hasta ve empagliflozin grubunda 1 hastanın tedavi başlangıcında insülin kullanmıyor olmasına rağmen 1 yıl içinde insüline başlaması gerektiği tespit edildi.

Her ilaç grubundaki hastaların HbA1c, açlık ve tokluk şekeri, LDL, trigliserid, üre, kreatinin, gfr, mikroalbumin, AST, ALT, sodyum, potasyum, hemoglobin ve trombosit parametrelerinin ilaca başlamadan önceki (sıfırıncı ay), ilaca başlandıktan sonra 6. aydaki ve 12. aydaki değerlerine bakıldı. Bu parametrelerin tedavi başlangıcı referans alınarak 6. ayda ve 12. ayda ne kadar değiştiği tablolarda özetlenmiştir. Tablo 12'de linagliptin, tablo 13'te eksenatid, tablo 14'te dapagliflozin ve tablo 15'te empagliflozin kullanan hastaların verileri mevcuttur.

Linagliptin grubunda 6. ve 12. ayda HbA1c ve açlık kan şekeri değerinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Başlangıç Hba1c medyan değeri 8.1 iken, altıncı ayda 7.45 ve bir yılın sonunda 7.10'dur. Açlık kan şekerinde tedaviye başlandıktan sonra altıncı ayda %10.58 ve bir yılın sonunda %10.26 azalma olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.026$ ve $p=0.005$). Trigliserid değerinin tedaviye başlandıktan 1 yıl sonra %8.2 azaldığı görüldü ($p=0.003$). GFR değeri tedavinin birinci yılında %3.23 artmıştı ($p<0.001$). Hemoglobin ölçümlerine göre tedavinin altıncı ayında %2.66 ve bir yılın sonunda ize başlangıca göre %2.51 azalma olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.013$ ve $p=0.022$). Tablo 12'de yer alan diğer parametreler açısından altıncı ayda ve bir yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 12: Linagliptin tedavi grubu için karşılaştırmalar

	Betimleyici İstatistikler	%YDM	p-değeri
HbA1c			
Başlangıç(n=80) → 6.ay(n=80)	8.10(5.60:14.50) → 7.45(5.80:15)	↓%8,02	<0.001^e
Başlangıç(n=96) → 12.ay(n=96)	8.10(5.60:14.50) → 7.10(5.30:15.30)	↓%12,35	<0.001^e
Açlık kan şekeri			
Başlangıç(n=88) → 6.ay(n=88)	156(58:431) → 139.50(75:524)	↓%10,58	0.026^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	156(58:431) → 140(52:468)	↓%10,26	0.005^e
Tokluk kan şekeri			
Başlangıç(n=63) → 6.ay(n=63)	240(87:536) → 205(109:552)	↓%14,58	0.090 ^e
Başlangıç(n=65) → 12.ay(n=65)	240(87:536) → 214(75:451)	↓%10,83	0.379 ^e
LDL			
Başlangıç(n=77) → 6.ay(n=77)	115(41:210) → 105(40:196)	↓%8,7	0.825 ^e
Başlangıç(n=94) → 12.ay(n=94)	115(41:210) → 109(36:218)	↓%5,22	0.583 ^e
Trigliserid			
Başlangıç(n=76) → 6.ay(n=76)	183(50:1486) → 161(55:1146)	↓%12,02	0.136 ^e
Başlangıç(n=93) → 12.ay(n=93)	183(50:1486) → 168(54:429)	↓%8,2	0.003^e
Üre			
Başlangıç(n=89) → 6.ay(n=89)	43.50(12:115) → 39(12:142)	↓%10,34	0.397 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	43.50(12:115) → 38.50(16:192)	↓%11,49	0.660 ^e
Kreatinin			
Başlangıç(n=89) → 6.ay(n=89)	1.03(0.48:3.80) → 1.09(0.45:4.30)	↑%5,83	0.897 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	1.03(0.48:3.80) → 1(0.48:5.50)	↓%2,91	0.191 ^e
GFR			
Başlangıç(n=89) → 6.ay(n=89)	62(12:123) → 65(10:130)	↑%4,84	0.094 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	62(12:123) → 64(8:126)	↑%3,23	<0.001^e
Mikroalbumin			
Başlangıç(n=24) → 6.ay(n=24)	51(5:2600) → 43.50(5:2100)	↓%14,71	0.833 ^e
Başlangıç(n=30) → 12.ay(n=30)	51(5:2600) → 55.50(6:2597)	↑%8,82	0.406 ^e
AST			
Başlangıç(n=89) → 6.ay(n=89)	19(9:76) → 19(10:120)	%0	0.179 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	19(9:76) → 18(8:130)	↓%5,26	0.054 ^e
ALT			
Başlangıç(n=89) → 6.ay(n=89)	20(9:115) → 19(7:116)	↓%5,0	0.086 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	20(9:115) → 20(6:213)	%0	0.185 ^e
Sodyum			
Başlangıç(n=89) → 6.ay(n=89)	139(129:143) → 139(131:143)	0	0.087 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	139(129:143) → 139(130:145)	0	0.478 ^e
Potasyum			
Başlangıç(n=89) → 6.ay(n=89)	4.64±0.47 → 4.61±0.53	↓%0,65	0.687 ^f
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	4.64±0.47 → 4.61±0.46	↓%0,65	0.544 ^f
Hemoglobin			
Başlangıç(n=89) → 6.ay(n=89)	13.15±1.68 → 12.80±1.64	↓%2,66	0.013^f
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	13.15±1.68 → 12.82±1.79	↓%2,51	0.022^f
Trombosit			
Başlangıç(n=89) → 6.ay(n=89)	24.53x10 ⁴ ±8.47x10 ⁴ →26.46x10 ⁴ ±19.87x10 ⁴	↑%7,87	0.494 ^f
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	24.53x10 ⁴ ±8.47x10 ⁴ →23.96x10 ⁴ ±6.3x10 ⁴	↓%2,32	0.765 ^f

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

YDM: Ortalama veya medyan değerdeki yüzde değişim miktarı, AST: aspartat amino transferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GFR: glomerül filtrasyon hızı, ^e: Wilcoxon İşareti Sıra, ^f: Eşleştirilmiş örneklemeler için t- Testi

Eksenatid kullanan hastalarda 6. ve 12. ayda HbA1c ve açlık kan şekeri değerinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Başlangıç HbA1c medyan değeri 8.0 iken, altıncı ayda 7.5 ve bir yılın sonunda 7.2'dir. Açlık kan şekeri tedaviye başlandıktan sonra bir yılın sonunda %7.77 azalma olduğu görüldü ($p=0.002$). Trigliserid değerinin tedaviye başlandıktan 1 yıl sonra %10.01 azaldığı görüldü ($p=0.003$). İdrar mikroalbumin değeri tedavinin birinci yılında %17.95 azalmıştı ($p=0.024$). AST tedavinin altıncı ayında %5.26 ve ALT ise tedavinin on ikinci ayında %6.98 azalmıştır (sırasıyla $p=0.033$ ve $p=0.045$). Trombosit ölçümleri tedavinin onikinci ayında %3.1 azalmıştır ($p=0.038$). Tablo 13'te yer alan diğer parametreler açısından altıncı ayda ve bir yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Dapagliflozin kullanan hastalarda başlangıç HbA1c medyan değeri 8.45 iken, altıncı ayda 7.25 ve bir yılın sonunda 7.20'dir. Açlık kan şekeri tedavinin altıncı ayında %16.56 ve on ikinci ayında %14.65 azalma olduğu görüldü (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Tokluk kan şekeri ise tedavinin altıncı ayında %19.35 ve on ikinci ayında %15.56 azalmıştı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.033$). Dapagliflozin kullanan hastalarda üre değerinin altıncı ayda %6.72 ve on ikinci ayın sonunda başlangıca göre %8.96 artmış olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.017$ ve $p=0.002$). GFR ise tedavinin on ikinci ayında %1.08 azalmıştı ($p=0.045$). Hastaların ALT değerlerinde tedavinin altıncı ayında %2.38 ve on ikinci ayında %9.52 azalmıştı (sırasıyla $p=0.019$ ve $p=0.008$). Hemoglobin değeri tedavinin altıncı ayında %2.13 ve onikinci ayında ise başlangıca göre %2.74 artmıştı (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.002$). Tablo 14'te yer alan diğer değişkenler bakımından altıncı ayda ve bir yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 13: Eksenatid tedavi grubu için karşılaştırmalar

	Betimleyici İstatistikler	%YDM	p-değeri
Hba1c			
Başlangıç(n=81) → 6.ay(n=81)	8(5:12.10) → 7.50(4.50:12.60)	↓%6,25	0.003^e
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	8(5:12.10) → 7.20(5.10:12.20)	↓%10,0	<0.001^e
Açlık kan şekeri			
Başlangıç(n=77) → 6.ay(n=77)	148(74:363) → 147(72:351)	↓%0,68	0.341 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	148(74:363) → 136.50(64:339)	↓%7,77	0.002^e
Tokluk kan şekeri			
Başlangıç(n=37) → 6.ay(n=37)	229.02±82.31 → 228.59±88.68	↓%0,19	0.705 ^f
Başlangıç(n=50) → 12.ay(n=50)	229.02±82.31 → 207.36±84.24	↓%9,46	0.079 ^f
LDL			
Başlangıç(n=66) → 6.ay(n=66)	128.14±36.20 → 125.32±37.32	↓%2,2	0.172 ^f
Başlangıç(n=92) → 12.ay(n=92)	128.14±36.20 → 124.82±33.28	↓%2,59	0.325 ^f
Trigliserid			
Başlangıç(n=67) → 6.ay(n=67)	199.57±94.96 → 188.63±91.33	↓%5,48	0.100 ^f
Başlangıç(n=90) → 12.ay(n=90)	199.57±94.96 → 179.60±83.23	↓%10,01	0.003^f
Üre			
Başlangıç(n=91) → 6.ay(n=91)	28(9:83) → 31(12:54)	↑%10,71	0.365 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	28(9:83) → 28(0.74:71)	%0	0.455 ^e
Kreatinin			
Başlangıç(n=90) → 6.ay(n=90)	0.75(0.55:1.76) → 0.77(0.53:1.57)	↑%2,67	>0.999 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	0.75(0.55:1.76) → 0.76(0.57:1.87)	↑%1,33	0.277 ^e
GFR			
Başlangıç(n=91) → 6.ay(n=91)	87.78±17.65 → 87.76±16	↓%0,02	0.623 ^f
Başlangıç(n=97) → 12.ay(n=97)	87.78±17.65 → 88.57±15.24	↑%0,9	0.536 ^f
Mikroalbumin			
Başlangıç(n=12) → 6.ay(n=12)	19.50(6:995) → 18.50(6:1643)	↓%5,13	0.789 ^e
Başlangıç(n=33) → 12.ay(n=33)	19.50(6:995) → 16(5:1681)	↓%17,95	0.024^e
AST			
Başlangıç(n=91) → 6.ay(n=91)	19(7:227) → 18(9:185)	↓%5,26	0.033^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	19(7:227) → 18(8:96)	↓%5,26	0.488 ^e
ALT			
Başlangıç(n=91) → 6.ay(n=91)	21.50(8:321) → 22(6:333)	↑%2,33	0.178 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	21.50(8:321) → 20(9:159)	↓%6,98	0.045^e
Sodyum			
Başlangıç(n=91) → 6.ay(n=91)	138.80±2.38 → 139.21±2.46	↑%0,30	0.062 ^f
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	138.80±2.38 → 139.08±2.48	↑%0,20	0.285 ^f
Potasyum			
Başlangıç(n=91) → 6.ay(n=91)	4.50(3.60:5.60) → 4.50(3.40:5.50)	%0	0.930 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	4.50(3.60:5.60) → 4.55(3.50:5.50)	↑%1,1	0.114 ^e
Hemoglobin			
Başlangıç(n=91) → 6.ay(n=91)	13.10±1.49 → 13.09±1.42	↑%6,11	0.933 ^f
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	13.10±1.49 → 13.06±1.51	↑%3,82	0.708 ^f
Trombosit			
Başlangıç(n=91) → 6.ay(n=91)	28.42x10 ⁴ ±7.6x10 ⁴ →27.90x10 ⁴ ±6.7x10 ⁴	↓%1,83	0.492 ^f
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	28.42x10 ⁴ ±7.6x10 ⁴ →27.54x10 ⁴ ±7.2x10 ⁴	↓%3,1	0.038^f

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

YDM: Ortalama veya medyan değerdeki yüzde değişim miktarı, AST: aspartat amino transferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GFR: glomerül filtrasyon hızı, ^e: Wilcoxon İşaretli Sıra, ^f: Eşleştirilmiş örneklemeler için t- Testi

Tablo 14: Dapagliflozin tedavi grubu için karşılaştırmalar

	Betimleyici İstatistikler	%YDM	p-değeri
Hba1c			
Başlangıç(n=98)→6.ay(n=98)	8.45(5.90:13.20)→7.25(5.10:11.20)	↓%14,2	<0.001 ^e
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	8.45(5.90:13.20)→7.20(5.30:10.70)	↓%14,79	<0.001 ^e
Açlık kan şekeri			
Başlangıç(n=97)→6.ay(n=97)	157(75:384)→131(71:337)	↓%16,56	<0.001 ^e
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	157(75:384)→134(74:304)	↓%14,65	<0.001 ^e
Tokluk kan şekeri			
Başlangıç(n=85)→6.ay(n=85)	263.66±86.95→212.65±64.89	↓%19,35	<0.001 ^f
Başlangıç(n=88)→12.ay(n=88)	263.66±86.95→222.63±156.24	↓%15,56	0.033 ^f
LDL			
Başlangıç(n=94)→6.ay(n=94)	118.22±34.49→114.49±32.23	↓%3,16	0.236 ^f
Başlangıç(n=98)→12.ay(n=98)	118.22±34.49→124.91±107.54	↑%5,66	0.538 ^f
Trigliserid			
Başlangıç(n=93)→6.ay(n=93)	143(49:402)→147(49:496)	↑%2,8	0.605 ^e
Başlangıç(n=97)→12.ay(n=97)	143(49:402)→139(52:705)	↓%2,8	0.265 ^e
Üre			
Başlangıç(n=100)→6.ay(n=100)	29.46±8.85→31.44±8.73	↑%6,72	0.017 ^f
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	29.46±8.85→32.10±8.98	↑%8,96	0.002 ^f
Kreatinin			
Başlangıç(n=100)→6.ay(n=100)	0.77(0.61:1.18)→0.76(0.59:1.24)	↓%1,30	0.546 ^e
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	0.77(0.61:1.18)→0.76(0.59:1.33)	↓%1,30	0.334 ^e
GFR			
Başlangıç(n=100)→6.ay(n=100)	93(49:127)→93.50(49:123)	↑%0,56	0.759 ^e
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	93(49:127)→92(52:125)	↓%1,08	0.045 ^e
Mikroalbumin			
Başlangıç(n=42)→6.ay(n=42)	12(4:799)→12(4:609)	%0	0.639 ^e
Başlangıç(n=61)→12.ay(n=61)	12(4:799)→11(4:261)	↓%8,33	0.081 ^e
AST			
Başlangıç(n=100)→6.ay(n=100)	17.50(10:65)→18.50(10:232)	↑%5,71	0.438 ^e
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	17.50(10:65)→18.50(7:49)	↑%5,71	0.201 ^e
ALT			
Başlangıç(n=100)→6.ay(n=100)	21(10:102)→20.50(8:79)	↓%2,38	0.019 ^e
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	21(10:102)→19(6:73)	↓%9,52	0.008 ^e
Sodyum			
Başlangıç(n=100)→6.ay(n=100)	137.66±12.31→139.36±2.14	↑%1,23	0.170 ^f
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	137.66±12.31→138.99±2.16	↑%0,97	0.271 ^f
Potasyum			
Başlangıç(n=100)→6.ay(n=100)	4.60(2.80:5.60)→4.50(3.80:5.60)	↓%2,17	0.356 ^e
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	4.60(2.80:5.60)→4.60(3.60:5.80)	%0	0.356 ^e
Hemoglobin			
Başlangıç(n=100)→6.ay(n=100)	13.13±1.50→13.41±1.54	↑%2,13	0.003 ^f
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	13.13±1.50→13.49±1.61	↑%2,74	0.002 ^f
Trombosit			
Başlangıç(n=100)→6.ay(n=100)	24.65x10 ⁴ (13x10 ⁴ :50.70x10 ⁴)→25.36x10 ⁴ (11.52x10 ⁴ :55.30x10 ⁴)	↑%2,88	0.095 ^e
Başlangıç(n=100)→12.ay(n=100)	24.65x10 ⁴ (13x10 ⁴ :50.70x10 ⁴)→25.31x10 ⁴ (10.96x10 ⁴ :53.40x10 ⁴)	↑%2,68	0.057 ^e

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

YDM: Ortalama veya medyan değerdeki yüzde değişim miktarı, AST: aspartat amino transferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GFR: glomerül filtrasyon hızı, ^e: Wilcoxon İşaretili Sıra, ^f: Eşleştirilmiş örneklem için t- Testi

Tablo 15: Empagliflozin tedavi grubu için karşılaştırmalar

	Betimleyici İstatistikler	%YDM	p-değeri
Hba1c			
Başlangıç(n=94) → 6.ay(n=94)	8.20(6.10:92) → 7.80(5.20:11.80)	↓%4,88	<0.001 ^e
Başlangıç(n=98) → 12.ay(n=98)	8.20(6.10:92) → 7.30(5.50:12.20)	↓%10,98	<0.001 ^e
Açlık kan şekeri			
Başlangıç(n=92) → 6.ay(n=92)	161(80:404) → 127.50(56:343)	↓%20,81	<0.001 ^e
Başlangıç(n=100) → 12.ay(n=100)	161(80:404) → 130(73:385)	↓%19,25	<0.001 ^e
Tokluk kan şekeri			
Başlangıç(n=75) → 6.ay(n=75)	260(126:618) → 197(82:395)	↓%24,23	<0.001 ^e
Başlangıç(n=82) → 12.ay(n=82)	260(126:618) → 193(87:454)	↓%25,77	<0.001 ^e
LDL			
Başlangıç(n=86) → 6.ay(n=86)	117.11±40.65 → 109.21±40.38	↓%6,75	0.092 ^f
Başlangıç(n=95) → 12.ay(n=95)	117.11±40.65 → 109.47±33.85	↓%6,52	0.029 ^f
Trigliserid			
Başlangıç(n=85) → 6.ay(n=85)	169(39:629) → 136(56:3967)	↓%19,53	0.068 ^e
Başlangıç(n=94) → 12.ay(n=94)	169(39:629) → 161.50(36:639)	↓%4,44	0.730 ^e
Üre			
Başlangıç(n=97) → 6.ay(n=97)	31.28±9.74 → 33.44±11.91	↑%6,91	0.031 ^f
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	31.28±9.74 → 33.89±17.71	↑%8,34	0.098 ^f
Kreatinin			
Başlangıç(n=97) → 6.ay(n=97)	0.79(0.56:1.17) → 0.79(0.45:1.50)	%0	0.681 ^e
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	0.79(0.56:1.17) → 0.80(0.54:4.30)	↑%1,27	0.493 ^e
GFR			
Başlangıç(n=97) → 6.ay(n=97)	89.40±14.47 → 89.19±15.85	↓%0,23	0.577 ^f
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	89.40±14.47 → 89.14±15.78	↓%0,29	0.567 ^f
Mikroalbumin			
Başlangıç(n=52) → 6.ay(n=52)	52.57±129.63 → 22.32±18.82	↓%57,54	0.052 ^f
Başlangıç(n=79) → 12.ay(n=79)	52.57±129.63 → 27.39±53.31	↓%47,9	0.027 ^f
AST			
Başlangıç(n=97) → 6.ay(n=97)	20.62±13.09 → 22.71±21.27	↑%10,14	0.106 ^f
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	20.62±13.09 → 20.71±11.86	↑%0,44	0.900 ^f
ALT			
Başlangıç(n=97) → 6.ay(n=97)	25.61±18.33 → 24.69±24.20	↓%3,59	0.588 ^f
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	25.61±18.33 → 23.02±18.01	↓%10,11	0.025 ^f
Sodyum			
Başlangıç(n=97) → 6.ay(n=97)	139(133:144) → 139(129:143)	%0	0.628 ^e
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	139(133:144) → 138(129:144)	↓%0,72	0.030 ^e
Potasyum			
Başlangıç(n=97) → 6.ay(n=97)	4.50(3.80:5.30) → 4.50(3.60:5.60)	%0	0.944 ^e
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	4.50(3.80:5.30) → 4.50(3.60:5.50)	%0	0.284 ^e
Hemoglobin			
Başlangıç(n=97) → 6.ay(n=97)	13.12±1.63 → 13.50±1.93	↑%2,9	<0.001 ^f
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	13.12±1.63 → 13.40±1.72	↑%2,13	0.008 ^f
Trombosit			
Başlangıç(n=97) → 6.ay(n=97)	24.20x10 ⁴ (11.40x10 ⁴ :58.60x10 ⁴) → 23.65x10 ⁴ (10.80x10 ⁴ :56.92x10 ⁴)	↓%2,29	0.434 ^e
Başlangıç(n=99) → 12.ay(n=99)	24.20x10 ⁴ (11.40x10 ⁴ :58.60x10 ⁴) → 23.14x10 ⁴ (12.83x10 ⁴ :54.05x10 ⁴)	↓%4,38	0.604 ^e

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

YDM: Ortalama veya medyan değerdeki yüzde değişim miktarı, AST: aspartat amino transferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GFR: glomerül filtrasyon hızı, ^e: Wilcoxon İşaretili Sıra, ^f: Eşleştirilmiş örneklem için t- Testi

Empagliflozin kullanan hastalarda başlangıç HbA1c medyan değeri 8.20 iken, altıncı ayda 7.80 ve bir yılın sonunda 7.30'dur. Açlık kan şekeri tedavinin altıncı ayında %20.81 ve on ikinci ayında %19.25 azalma olduğu görüldü (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Tokluk kan şekeri ise tedavinin altıncı ayında %24.23 ve on ikinci ayında %25.77 azalmıştı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.001$). LDL değerinin tedaviye başlandıktan 1 yıl sonra %6.52 azaldığı görüldü ($p=0.029$). Empagliflozin kullanan hastalarda üre değeri altıncı ayda %6.91 artmıştı ($p=0.031$). İdrar mikroalbumin ise tedavinin on ikinci ayında %47.9 azalmıştı ($p=0.027$). ALT değeri on ikinci ayda %10.11 azaldığı tespit edildi ($p=0.025$). Hemoglobin ise başlangıca göre tedavinin altıncı ayında %2.9 ve on ikinci ayında ise %2.13 yükselmişti (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.008$). Tablo 15'te yer alan diğer değişkenler bakımından altıncı ayda ve bir yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 16: Tedavi grupları içerisinde insulin kullanan hastaların 1 yıl tedavi sonunda total insulin dozlarındaki değişim

Tedavi	Total İnsülin 12.ay→Başlangıç	p-değeri^e
Linagliptin(n=55)	63(6:204)→48(0:216)	0.016
Eksenatid(n=39)	36(10:176)→24(0:150)	0.016
Dapagliflozin(n=40)	41(0:180)→30(0:210)	0.758
Empagliflozin(n=48)	40(6:284)→50(0:284)	0.992

Veriler medyan(minimum:maksimum) olarak verilmiştir.

^e : Wilcoxon İşaretili Sıra Testi

Tablo 16’da her bir ilaç grubunda insulin kullanmakta olan hastaların tedavinin on ikinci ayında uygulamakta oldukları total insulin dozlarındaki değişim gösterilmiştir. Linagliptin ve Eksenatid grubunda tedavinin on ikinci ayında kullanılan insulin miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır sırasıyla (p=0.016 ve p=0.016); fakat dapagliflozin grubunda azalma istatistiksel anlamlı değildir (p>0.05). Empagliflozin grubunda ise kullanılan insulin miktarının medyan değerinde artış olduğu tespit edildi (p>0.05). Yalnızca dapagliflozin grubunda 2 hastanın 1 yıl içinde insülini bırakabildiği görüldü. Bunun yanı sıra linagliptin grubunda 6 hastanın, eksenatid grubunda 7 hastanın, dapagliflozin grubunda 1 hasta ve empagliflozin grubunda 1 hastanın tedavi başlangıcında insülin kullanmıyor olmasına rağmen 1 yıl içinde insüline başlaması gerektiği tespit edildi.

Tablo 17: Tedavi grupları arasında karşılaştırmalar

	Linagliptin (n=100)	Eksenatid (n=100)	Dapagliflozin (n=100)	Empagliflozin (n=100)	p-değer ^c
MI	1(%1)	0	0	1(%1)	>0.999 ^g
SVO	1(%1)	0	0	1(%1)	0.727 ^b
Fatal KVS olay	0	0	0	0	>0.999 ^g
Primer sonlanım					
MI	1(%1)	0	0	1(%1)	0.528 ^g
SVO	1(%1)	0	0	1(%1)	
Yok	98(%98)	100(%100)	100(%100)	98(%98)	
Angina/AKS	2(%2)	5(%5)	0	2(%2)	0.148 ^g
PAH	0	0	1(%1)	0	>0.999 ^g
KY nedenli yatış	2(%2)	1(%1)	2(%2)	1(%1)	>0.999 ^g
Ex	4(%4)	0	1(%1)	1(%1)	0.174 ^g
Toplam Olay	10(%10)	6(%6)	4(%4)	6(%6)	0.373 ^b

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

MI:miyokard infarktüsü, SVO:serebrovasküler olay, KVS:kardiyovasküler, AKS:akut koroner sendrom, PAH:periferik arter hastalığı, KY:kalp yetmezliği, Ex:exitus (ölüm), Primer sonlanım (MI, SVO ve ölümle sonuçlanan kardiyovasküler olaylar), Toplam olay (tabloda bahsi geçen tüm patolojiler)

^c:Fisher Freeman-Halton Testi

Çalışmamızın temelinde SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 analogu kullanan hastalarda kardiyak patoloji görülme sıklığının değerlendirilmesi yer almaktadır. Tablo 17’de her bir ilaç grubunda meydana gelen kardiyak patolojilere yer verilmiştir. Linagliptin ve empagliflozin grubunda MI geçiren 1 hasta vardı, diğer iki grupta MI geçiren hasta yoktu. Grupların hiçbirisinde ölümlerle sonuçlanan kardiyovasküler olay gelişmemiştir. Linagliptin ve empagliflozin grubunda SVO geçiren 1 hasta vardı, diğer iki grupta SVO geçiren hasta yoktu. MI, SVO ve ölümlerle sonuçlanan kardiyovasküler patolojiler primer sonlanım (MACE) olarak kabul edilip bu patolojilerin toplam görülme sıklığı açısından ilaç grupları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Linagliptin ve empagliflozin grubunda unstable angina/akut koroner sendrom yaşayan 2 hasta varken, eksenatid grubunda 5 hasta vardı ve dapagliflozin grubunda hiçbir hastada görülmedi. Periferik arter hastalığı yalnızca dapagliflozin grubunda 1 hastada görüldü. Tüm nedenlere bağlı ölüm linagliptin grubunda 4 hastada, dapagliflozin ve empagliflozin grubunda 1’er hastada görüldü; eksenatid grubunda ise ölüm olmadığı tespit edildi.

Totalde gerçekleşen tüm kardiyovasküler patolojilere bakıldığında; linagliptin kullanan hastalarda 10, eksenatid kullananlarda 6, dapagliflozin kullananlardan 4 ve empagliflozin kullananlardan 6 hastada yeni gelişen kardiyak/vasküler olay olduğu tespit edildi. Ancak yapılan analizler sonucunda yeni gelişen kardiyovasküler patolojiler açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 18: Daha önceden bilinen kardiyak patoloji öyküsü olan hastalarda (n=90) yeni gelişen kardiyak patolojiler açısından tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalar

	Linagliptin (n=19)	Eksanatid (n=15)	Dapagliflozin (n=22)	Empagliflozin (n=34)	p ^c	İkili Karşılaştırmalar (grup _i v.s. grup _j)					
						p _{lin-ekse.}	p _{lin-dapag.}	p _{lin-empag.}	p _{ekse-dapag.}	p _{ekse-empag.}	p _{dapag-empag.}
MI	0	0	0	1(%2.94)	>0.999	-	-	-	-	-	-
SVO	0	0	0	1(%2.94)	>0.999	-	-	-	-	-	-
Fatal KVS olay	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Angina/AKS	1(%5.26)	4(%26.67)	0	1(%2.94)	0.011	0.146 ^g	0.463 ^g	>0.999 ^g	0.021^g	0.026^g	>0.999 ^g
PAH	0	0	1(%4.55)	0	0.622	-	-	-	-	-	-
KY nedenli yatış	1(%5.26)	1(%6.67)	1(%4.55)	1(%2.94)	0.908	-	-	-	-	-	-
Ex	0	0	1(%4.55)	1(%2.94)	>0.999	-	-	-	-	-	-
Toplam Olay	2(%10.50)	5(%33.3)	3(%13.60)	5(%14.70)	0.367	-	-	-	-	-	-

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

MI:miyokard infarktüsü, SVO:serebrovasküler olay, KVS:kardiyovasküler, AKS:akut koroner sendrom, PAH:periferik arter hastalığı, KY:kalp yetmezliği, Ex:exitus (ölüm), Primer sonlanım (MI, SVO ve ölümlle sonuçlanan kardiyovasküler olaylar), Toplam olay (tabloda bahsi geçen tüm patolojiler)

^c: Fisher Freeman-Halton Testi, ^g:Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Daha önceden geçirilmiş kardiyak patoloji öyküsü olan hastalarda yeni gelişen kardiyak patolojilere bakıldığında angina/AKS görülme sıklığı bakımından tedavi grupları arasında anlamlı fark vardır. Alt grup analizlerde eksanatid tedavi grubunda angina/AKS görülme oranı, dapagliflozin ve empagliflozin grubundan daha yüksektir (sırasıyla p=0.021 vep=0.026). Tabloda yer alan diğer değişkenler bakımından tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 19: Daha önceden bilinen kardiyak patoloji öyküsü olmayan hastalarda (n=310) yeni gelişen kardiyak patolojiler açısından tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalar

	Linagliptin (n=81)	Eksenatid (n=85)	Dapagliflozin (n=78)	Empagliflozin (n=66)	p ^c	İkili Karşılaştırmalar (grupı v.s. grupı)					
						p ^{lin-ekse.}	p ^{lin-dapag.}	p ^{lin-empag.}	p ^{ekse-dapag.}	p ^{ekse-empag.}	p ^{dapag-empag.}
MI	1(%1.23)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
SVO	1(%1.23)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Fatal KVS olay	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Angina/AKS	1(%1.23)	1(%1.17)	0	1(%1.52)	0.891	-	-	-	-	-	-
PAH	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
KY nedenli yatış	1(%1.23)	0	1(%1.28)	0	0.718	-	-	-	-	-	-
Ex	4(%4.94)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Toplam Olay	8(%9.90)	1(%1.20)	1(%1.30)	1(%1.50)	0.009	0.016^g	0.034^g	0.042^g	>0.99 ^g	>0.99 ^g	>0.99 ^g

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

MI:miyokard infarktüsü, SVO:serebrovasküler olay, KVS:kardiyovasküler, AKS:akut koroner sendrom, PAH:periferik arter hastalığı, KY:kalp yetmezliği, Ex:exitus (ölüm), Primer sonlanım (MI, SVO ve ölümlle sonuçlanan kardiyovasküler olaylar), Toplam olay (tabloda bahsi geçen tüm patolojiler)

^c: Fisher Freeman-Halton Testi, ^g:Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Daha önceden geçirilmiş kardiyak patoloji öyküsü olmayan hastalarda yeni gelişen kardiyak patolojilere bakıldığında toplam olay görülme yüzdesi bakımından tedavi grupları arasında anlamlı fark vardır. Alt grup analizlerde linagliptin tedavi grubunda toplam olay görülme yüzdesinin eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin tedavi gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p=0.016, p=0.034, p=0.042). Tabloda yer alan diğer değişkenler bakımından tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanamaması uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hatalıklar, periferik arter hastalıkları, böbrek yetmezliği gibi hayati komplikasyonların görülmesine neden olabilir. Tip 2 DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalık riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %65-70 i makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) nedeniyle kaybedilir (6).

Tip 2 DM tanılı hastaların tedavisinde yeni ilaçlar kullanılmaktadır. SGLT-2 (sodyum-glukoz kotransporter) inhibisyonu yapan ilaçlar (örn: dapagliflozin, empagliflozin) bunlardan bazılarıdır. Bu ilaçlar sodyum-glukoz kanallarını inhibe ederek böbrekten glukoz atılımını sağlamaktadır. Son zamanlarda SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 (glukagon benzeri reseptör) analoglarının (örn: eksenatid) kardiyak açıdan koruyucu etkilerine dair pek çok çalışma ve meta-analiz yapılmıştır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda her iki sınıfın da glisemik kontrolü geliştirdiği, aynı zamanda kardiyoprotektif ve renoprotektif etkiler sağladığı görülmüştür (7,8). DPP-4 (dipeptidil peptidaz 4) inhibitörlerinin (örn: linagliptin) ise kardiyak patolojilerden koruma açısından nötr olduğu tespit edilmiştir (11,12).

Biz de çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü ve/veya GLP-1 analogu kullanan hastaların verilerini DPP-4 inhibitörü kullanan hasta grubu ile kıyaslayarak hastaların SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 analogu ile kardiyovasküler patolojiler açısından riskinin azalıp azalmadığını inceledik. Kardiyak patolojilerin gelişmesi açısından etkili olabilecek yaş, cinsiyet, hipertansiyon, daha önceden geçirilmiş kalp hastalığı, sigara kullanımı, renal fonksiyonlar ve lipid profili; ACEI/ARB, lipid düşürücüler, betabloker, spiranolakton gibi kardiyak açıdan surveyi uzattığı bilinen ilaçların kullanımı gibi parametreleri değerlendirdik. Bunun yanı sıra linagliptin, eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin kullanımı sonucunda gelişebilecek AST/ALT

yüksekliği, üre/kreatin artışı vb. olası yan etkiler açısından da tedavinin altıncı ve on ikinci ayındaki verileri derledik.

Çalışmamızda incelemiş olduğumuz linagliptin, eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin tedavilerinin kardiyovasküler etkileri ile ilgili daha önce yapılmış olan çalışmalar tarandığında yaş aralığının 55-65 olduğu görüldü (8–10,195,206,207,209,213,226,236). Bizim de çalışmaya dahil ettiğimiz linagliptin kullanan hastaların yaş ortalamasının 64, eksenatid kullananlarda 57, dapagliflozin kullananlarda 59 ve empagliflozin kullananlarda 59 olduğu tespit edildi; bu da literatür ile uyumluydu.

Cinsiyet dağılımı linagliptin ve empagliflozin kullanan hastalarda literatür ile uyumlu iken eksenatid kullanan hastalarda kadın hastaların oranının literatüre göre daha fazla olduğu görüldü. Bunun nedeninin ülkemizde eksenatid tedavisinin SUT (sağlık uygulamaları tebliği) gereğince vücut kitle indeksi >35 olan diyabet hastalarına başlanabilmesi ve obezitenin Türkiye’de kadınlarda daha sık görülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (237). DPP-4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörleri veya GLP-1 analogları ile ilgili yapılan çalışmalarda kadın hastaların oranının %35-45 civarında olduğu görülmüştür (9,10,13,195,202,206,207,226). Bizim çalışmamızda ise kadın hastaların oranı eksenatid grubunda %81 iken, dapagliflozin grubunda %70’tir.

Retrospektif olarak tasarladığımız çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksi ile ilgili hastane sisteminde yer alan veriler eksik olduğu ve hastalardan tedavinin başında, altıncı ayında ve bir yılın sonundaki kiloları ile ilgili alınan bilgiler net olmadığı için bu parametreye yer verilememiştir. Çalışmaya dahil edilen dört yüz hasta içerisinde yabancı uyruklu hasta bulunmamaktaydı. Bu nedenle tüm hastalar için ırk faktörü birdir. Çalışmanın retrospektif olması dolayısıyla hastaların kan basıncı ölçümleri ile ilgili net bir veri elde edilememiş; bu açıdan hastalar bilinen hipertansiyon tanısı olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirilmiştir.

İncelemiş olduğumuz dört tedavi grubunda da sigara içen hastaların oranı %17-20 arasında olup bu oran literatür ile uyumluydu (140,158,195,198,206,216). Her tedavi grubunda hastalarımızın yaklaşık

yarısında hipertansiyon mevcuttu. CANVAS çalışmasında çalışmaya dahil edilen hastaların %65'inde, EMPAREG çalışmasında %100'ünde, DECLARE çalışmasında %40'ında ve REWIND çalışmasında %31'inde daha önceden bilinen kardiyovasküler patoloji öyküsü mevcuttu (8–10,216,236). Bizim çalışmamızda ise bu oran linagliptin grubunda %19, eksenatid grubunda %15, dapagliflozin grubunda %22 ve empagliflozin grubunda %34'tür.

Hipertansiyon, sigara, daha önceden bilinen kalp hastalığı gibi kardiyak ek risk faktörleri açısından ve kardiyak açıdan surveyi uzattığı bilinen ACEI/ARB, betabloker, lipid düşürücüler (statin), spiranolakton kullanımı, kadın cinsiyet açısından tedavi grupları birbiri ile kıyaslanmıştır. Daha önceden bilinen kardiyak patoloji öyküsü olan hastaların empagliflozin grubunda daha fazla olduğu, eksenatid ve dapagliflozin tedavi grubunda kadınların çoğunlukta olduğu, eksenatid grubunda statin kullanımının daha az olduğu görülmüş ve diğer parametreler açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Empagliflozin grubunda kardiyak patoloji öyküsü olan hastaların daha fazla olmasının, kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar için EMPAREG çalışması sonrası empagliflozinin daha erken olarak klavuz önerilerine girmesi ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Literatürde DPP-4 inhibitörlerinin kardiyovasküler etkileri ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %81 oranında ACEI/ARB kullandığı, %65-80 oranında betabloker kullandığı, %70-90 oranında lipid düşürücü statin grubu tedavi aldığı ve %30-58 oranında insulin kullanmakta olduğu görüldü (13,193). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz linagliptin tedavisi alan hastalarda ACEI/ARB, betabloker ve lipid düşürücü ilaç kullanımı daha düşük (sırasıyla %44, %27, %33); ancak insulin kullanımı literatür ile benzerdi.

Daha önce GLP-1 analoglarının kardiyovasküler etkileri ile ilgili yapılan HARMONY ve REWIND çalışmasında ACEI/ARB kullanımının %81-82, betabloker kullanımını sırasıyla %66 ve %45.2, statin kullanımının sırasıyla %84 ve %66.3, insulin kullanımının sırasıyla %60 ve %24 olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda ise GLP-1 analogu kullanan hastalarda

ACEI/ARB kullanımı, betabloker ve lipid düşürücü ilaç kullanımı daha düşük (sırasıyla %40, %14, %15); ancak insulin kullanımı literatür ile benzerdi.

SGLT-2 inhibitörleri daha yeni bir ilaç grubu olduğu için kardiyak etkileri açısından yapılan çalışmalar daha yeni ve daha az sayıdadır. DECLARE (dapagliflozin) ve EMPAREG (empagliflozin) çalışmasında ACEI/ARB kullanım oranı %80-81, betabloker kullanım oranı sırasıyla %52 ve %65, statin kullanımının sırasıyla %52 ve %78, insulin kullanımının sırasıyla %41.6 ve %47 olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda ise SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ACEI/ARB kullanımı, betabloker ve lipid düşürücü ilaç kullanımı daha düşük (sırasıyla %42-45, %19-20, %27-37); ancak insulin kullanımı literatür ile benzerdi.

Çalışmamızın başlangıcında linagliptin grubunda ortalama HbA1c %8.10, açlık kan şekeri 156 mg/dL, GFR 62 ml/dk ve mikroalbumin 51 mg/g'di. Tedavinin altıncı ayında HbA1c %7.45, açlık kan şekeri 139, GFR 65 ml/dk ve mikroalbumin 43 mg/g'di. 1 yılın sonunda ise HbA1c %7.10, açlık kan şekeri 140, GFR 64 ve mikroalbumin 55 mg/g'di. Mikroalbuminde anlamlı bir değişiklik saptanmazken GFR'nin bir yılın sonunda %3.23 yükseldiği görüldü. Bu durumun hastaların nefrotoksik olabilecek diyabet tedavilerinin kesilerek nefrotoksik etkisi olmayan linagliptine geçilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir, çünkü linagliptinin renoprotektif olmadığı bilinmektedir (13). Tedavinin altıncı ayında bir yılın sonunda yaşanan HbA1c düşüşü literatüre uygundur; ilgili çalışmalarda da 6. ayın sonunda -0.5 ile -0.7 arası düşüş olduğu, 1 yılın sonunda -0.5 ile -1.0 arası düşüş olduğu görülmüştür (13,238,239). Çalışmamızda trigliserid değeri bir yıllık tedavinin sonunda ortalama 15 birim azalmıştır (%8.2) ve bu da 2017 yılında yapılan bir çalışma ile uyumludur, bu çalışmada da linagliptin kullananlarda trigliserid değerinde 13 birim azalma görülmüştür (240) ve bu durumu destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (241,242). Çalışmamızın linagliptin grubunda tedavinin birinci yılında görülen hemoglobin düşüşünün, linagliptin kullanan hastaların büyük bir kısmında kronik renal yetmezlik tanısının bulunması ve bu nedenle zaman içinde eriproetin düzeyinin düşmesi ile eritrosit

üretimine azalmasına bağılı olduğu düşünölmektedir. Linagliptin grubunun ortalama GFR değeri, diğer üç tedavi grubundan belirgin şekilde düşöktür.

Eksenatid tedavisi alan hastalarımızın başlangıç ortalama HbA1c değeri %8, açlık kan şekeri 148 mg/dL, GFR 87.78 ml/dk ve mikroalbumin 19.5 mg/g'dı. Tedavinin altıncı ayında HbA1c %7.5, açlık kan şekeri 147 mg/dL, GFR 87.76 ml/dk ve mikroalbumin 18.5 mg/g'dı. Bir yılın sonunda ise HbA1c %7.2, açlık kan şekeri 136.5 mg/dL, GFR 88.57 ml/dk ve mikroalbumin ise 16 mg/g'dı. Eksenatidin kardiyovasküler etkileri ile ilgili yapılan EXSCEL çalışmasında HbA1c'nin tedavinin altıncı ayında -0.7 düştüğü görölmüş olup çalışmamız ile uyumludur. Çalışmamızda GFR'de anlamlı değışiklik olmadığı tespit edilmiştir; yapılan diğer çalışmalarda da GFR değışimi gözlenmemiştir (243,244). EXSCEL çalışmasında albuminuri miktarında anlamlı bir değışiklik saptanmamış fakat bizim çalışmamızda mikroalbumin düzeyinin tedavi başlandıktan sonra bir yılın sonunda %7.95 azaldığı görölmüştür. 2016'da Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada obez tip 2 diyabet hastalarında eksenatid tedavisinin tedaviye başlandıktan 22 ay sonra albuminuri miktarını anlamlı derecede azalttığı görölmüştür (245). Çalışmamızda trigliserid değeriinde tedavinin on ikinci ayında %10.01 azalma olduğu tespit edildi (ortalama trigliserid değeri 199'dan 179'a kadar düşmüştür), literatürde bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur; bu durumun eksenatidin kilo vermeyi kolaylaştırması ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (246–248).

Dapagliflozin tedavisi alan hastalarımızın başlangıç ortalama HbA1c değeri %8.45, açlık kan şekeri 157 mg/dL, GFR 93 ml/dk ve mikroalbumin 12 mg/g'dı. Tedavinin altıncı ayında HbA1c %7.25, açlık kan şekeri 131 mg/dL, GFR 93.5 ml/dk ve mikroalbumin 12 mg/g'dı. Bir yılın sonunda ise HbA1c %7.20, açlık kan şekeri 134 mg/dL, GFR 92 ml/dk ve mikroalbumin ise 11 mg/g'dı. Literatür tarandığında HbA1c değeriinin tedavinin altıncı ayında ortalama -0.5 ile -0.8 arasında azaldığı (249–252), 1 yılın sonunda ise -0.8 ile -1.2 arasında azaldığı göröldü (250,253,254). Fakültemizde GFR<60 ml/dk olan hastalara dapagliflozin veya empagliflozin başlanmadığı için tedaviye başlangıç GFR ortalaması dapagliflozin grubunda 93 ml/dk ve empagliflozin

grubunda 89 ml/dk'ydı. Tedavi sürecindeki 1 yıllık izlem esnasında GFR değerinde belirgin değişiklik saptanmadı; bu durum hastaların bazal renal fonksiyonlarının oldukça iyi olmasıyla ilişkilendirildi. Dapagliflozin ve empagliflozin tedavi grubunda üre değerinin artış gösterdiği; bunun da SGLT-2 inhibitörlerinin osmotik diürezisi arttırmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu nedenle bu tedavileri alan hastaların prerenal akut renal yetmezlik tablosu yaşamamaları için hidrasyonu arttırmaları önerilmelidir. Dapagliflozin grubunda mikroalbumin ile ilgili anlamlı bir değişiklik saptanmadı, bu durumun mikroalbumin takibinin bazı hastalarda eksik olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda ALT değeri tedaviye başladıktan 6 ay sonra %2.38 ve 1 yıl sonrası ise başlangıca göre %9.52 azalmıştı. 2018 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada dapagliflozin ile tedavi edilen hastalarda 6 ay sonra ALT değerinde -7.5 IU/L azalma olduğu tespit edilmiştir (255). Dapagliflozin ile yapılan ek tedavinin karaciğer yağ birikimini ve karaciğer boyutunu önemli ölçüde azalttığı, ALT değerindeki düşüşün bu durum ile ilişkili olduğu savunulmuştur. Çalışmamızda dapagliflozin alan hastaların hemoglobin değerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da eritropoetin düzeyinin ve buna bağlı olarak retikülosit, hemoglobin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (256,257). Bu durumun SGLT-2 inhibitörlerinin renoprotektif etkisi ile ilişkili olduğu ve SGLT-2 inhibitörlerinin, proksimal tubulün diyabetli hastalarda glukoz reabsorpsiyonu nedeniyle maruz kaldığı iş yükünü azaltarak bu sayede eritropoetin üretimini arttırdığı düşünülmektedir.

Empagliflozin tedavisi alan hastalarımızın başlangıç ortalama HbA1c değeri %8.20, açlık kan şekeri 161 mg/dL, GFR 89.40 ml/dk ve mikroalbumin 52 mg/g'dı. Tedavinin altıncı ayında HbA1c %7.80, açlık kan şekeri 127 mg/dL, GFR 89.19 ml/dk ve mikroalbumin 22 mg/g'dı. Bir yılın sonunda ise HbA1c %7.30, açlık kan şekeri 130 mg/dL, GFR 89.14 ml/dk ve mikroalbumin ise 27 mg/g'dı. HbA1c'nin tedavinin altıncı ayında -0.40 ve on ikinci ayında ise -0.90 değişmesinin literatür ile uyumlu olduğu görüldü (258–262). Literatürde LDL ve trigliserid düzeyindeki değişimlerle ilgili tutarsız sonuçlar mevcuttur; bizim çalışmamızda trigliserid düzeyinde anlamlı bir değişiklik

saptanmazken LDL düzeyinin bir yıl tedavi sonrası %6,52 azaldığı görülmüştür. Tedavi sürecindeki 1 yıllık izlem esnasında GFR değerinde belirgin değişiklik saptanmadı; bu durum hastaların bazal renal fonksiyonlarının oldukça iyi olmasıyla ilişkilendirildi. Çalışmamızın empagliflozin grubunda, dapagliflozin grubundan farklı olarak tedavinin on ikinci ayında mikroalbumin düzeyinde %47.9 düşüş olduğu görülmüştür. SGLT-2 inhibitörlerinin renoprotektif oldukları bilinmektedir; dapagliflozinden farklı bir sonuç elde edilmesi empagliflozin grubunda mikroalbumin düzeyi takibi yapılan daha çok sayıda hasta olmasıyla da ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Empagliflozin kullanan hastalarda, dapagliflozin kullananlara benzer şekilde ALT değerinde düşüş ve hemoglobin değerinde artış gözlenmiştir. Bu da her iki ilacın benzer mekanizma ile çalışması nedeniyledir.

2018 yılında yapılan CARMELINA çalışması linagliptin kullanan 6979 hastayı median 2.2 yıl boyunca takip etmiş ve MACE oranının 1 yıl içinde %5.77 olduğunu tespit etmiştir. Çalışmaya alınan ve linagliptin başlanan hastalarda 1 yıl içinde tüm nedenlere bağlı ölüm %4.69, MI %2.06, SVO %0.22, unstable angina/AKS %0.55, kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatış %2.77 oranında gerçekleştiği tespit edildi; plasebo grubu ile linagliptin grubu arasında bu oranlar açısından anlamlı fark olmaması nedeniyle linagliptin kullanımının kardiyak açıdan nötr etkili olduğu sonucuna varıldı (13). Bizim çalışmamızda 1 yıl içinde linagliptin kullanan hastalarımızın MI geçirme oranı %1, SVO %1, MACE oranı %2, unstable angina/AKS %2, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış %2 ve tüm nedenlere bağlı ölüm %4 olarak tespit edildi. Bulgularımız CARMELINA çalışmasına yakındı; fakat hasta sayımızın daha fazla olması bizi daha net verilere götürebilirdi.

2017 yılında yapılan EXSCEL çalışması eksenatid kullanan 14.752 hastayı median 3.2 yıl boyunca takip etmiş ve 1 yıl içinde MACE oranı %3.7, MI oranı %2.1, SVO %0.8, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış %0.9, unstable angina/AKS %2.6 ve tüm nedenlere bağlı ölüm %2.6 olarak tespit edilmiştir; plasebo grubu ile eksenatid grubu arasında bu oranlar açısından anlamlı fark olmaması nedeniyle eksenatid kullanımının kardiyak açıdan nötr

etkili olduğu sonucuna varılmıştır (207). Bizim alışmamızda 1 yıl içinde eksenatid kullanan hastalarımızın MACE oranının %0, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışın %1, unstable angina/AKS %5 ve tüm nedenlere bağlı ölümün %0 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda MACE, MI, SVO ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranları EXCSEL çalışmasında göre daha dşktr. EXSCEL çalışmasında kadın hastaların oranı %38 ve yaş ortalaması 62 iken, bizim çalışmamızda kadın hastaların oranı %81 ve yaş ortalaması 57'dir. Çalışmamızda bazı kardiyovasküler patolojilerin daha düşük çıkmasının bunlara bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu oranlar çalışmamızın linagliptin grubuna göre de daha dşktr. MACE, MI, SVO ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranı çalışmamızın linagliptin grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark yoktur; fakat daha düşük oranda olduğu görülmektedir. Eksenatid grubunda istatistiksel anlamlı olacak şekilde linagliptin grubuna göre kadın hastalar çoğunlukta ve yaş ortalaması daha dşktr.

2019 yılında yapılan DECLARE alışması dapagliflozin kullanan 17.160 hastayı median 4.2 yıl boyunca takip etmiş ve 1 yıl içinde MACE oranı %2.26, MI oranı %1.17, SVO %0.69, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış %0.62 ve tüm nedenlere bağlı ölüm %1.15 olarak tespit edilmiştir. DECLARE çalışmasında plasebo grubuna göre kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışın daha az görüldüğü tespit edilmiştir. Diğer parametreler açısından plasebo grubu ile aralarında anlamlı fark tespit edilememiştir (217). Fakat EMPAREG çalışmasından farklı olarak daha önceden kardiyak öyküsü olan hastaların oranının %40 olduğu unutulmamalıdır (EMPAREG çalışmasında bu oran %100'dr). Dolayısıyla dapagliflozin özellikle kardiyovasküler riski yüksek fakat henüz kalp hastası olmamış DM tanılı hastaları, olası kardiyak patolojilerden koruma etkisine sahiptir denebilir. Bizim alışmamızda ise dapagliflozin kullanan hastalarımızın 1 yıl içinde MACE oranı %0, kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışı %2 ve tüm nedenlere bağlı ölüm %1'dir; kardiyak patoloji oranları azalmış fakat linagliptin grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Burada en büyük handikapın hasta sayımız ile ilişkili olduğu dşnlmektedir.

2015 yılında yapılan EMPAREG çalışması empagliflozin kullanan 7020 hastayı (bu hastaların %100'ünde daha önceden bilinen kardiyak patoloji mevcuttu) median 3.1 yıl boyunca takip etmiş ve 1 yıl içinde MACE oranı %3.74, MI oranı %1.68, SVO oranı %1.23, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranı %0.94 ve tüm nedenlere bağlı ölüm %1.94 tespit edilmiştir (9). Kardiyovasküler olaylar açısından yüksek riskli hastalarla yapılan bu çalışmada MACE oranının plasebo grubuna anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü (MI, SVO açısından fark yoktu; kardiyak nedenlerle ölüm açısından fark mevcuttu). Bizim çalışmamızda ise empagliflozin kullanan hastaların 1 yıl içinde MACE oranının %2, MI oranının %1, SVO oranının %1, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışın %1 ve tüm nedenlere bağlı ölümün %1 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da MI ve SVO açısından linagliptin grubu ile fark mevcut değildir, ölüm oranı azalmıştır; fakat linagliptin grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Burada en büyük handikapın hasta sayımız ile ilişkili olduğu düşünülmektedir

İncelediğimiz dört tedavi grubu arasında en yeni tedavinin empagliflozin olması nedeniyle, tek merkezde yürüttüğümüz çalışmamızda her tedavi grubunun hasta sayısını empagliflozin kullanmakta olan hastalarımızın sayısına göre belirledik. Hastanemizde empagliflozin kullanan ve takipleri düzenli yapılmakta olan maksimum 100 hastaya ulaşabildik. Bu nedenle her tedavi grubunda 100 hasta seçerek çalışmamızı yürüttük. Çalışmamızı hazırlarken örnek aldığımız EMPAREG, DECLARE, CANVAS, EXSCEL, REWIND, HARMONY, SUSTAIN-6, LEADER, ELIXA, CARMELINA, TECOS, EXAMINE, SAVOR-TIMI gibi çalışmalar; çoklu merkezlerde, 5 bin – 17 bin hastayla ve hastaların ortalama olarak 2 - 4 yıl takibi ile yapılan global çalışmalardır (9,11–13,193,202,204,206,207,216,217,236,263). Çalışmamızda bilinen kalp hastalığı olan veya olmayan tüm hastaların dahil edildiği analizlerde anlamlı bir sonuç elde edilememesinin hasta sayımızın kısıtlı olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın tüm ilaç gruplarında daha önceden kardiyovasküler patoloji öyküsü olmayan fakat diyabet-hipertansiyon-hiperkolesterolemi vb. kardiyak multiple risklere sahip olduğu bilinen hastalar seçilerek linagliptin grubundaki bu özelliklere sahip hastalarla kıyaslandığında; MACE açısından aralarında anlamlı fark olmadığı fakat eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalarda toplam kardiyovasküler patoloji oranlarının linagliptin kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız yapılan büyük çalışmaların gerçek yaşama iz düşümünü gösterebilmek ve SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 analogu başladığımız hastalarımızı kardiyak patolojilerden ne kadar koruyabildiğimizi görmektir. Sonuç olarak yukarıda saydığımız tüm kardiyovasküler patolojilerin toplam sayısına bakıldığında linagliptin grubunda %10, eksenatid grubunda %6, dapagliflozin grubunda %4 ve empagliflozin grubunda ise %6 olduğu görülmüştür. Eksenatid, dapagliflozin, empagliflozin tedavi grubunda; linagliptin grubuna göre oran azalması görülse de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Daha önceden kardiyak patoloji öyküsü olmayan ancak multiple risklere sahip olduğu bilinen hastalar arasında kıyaslama yapıldığında ise toplam kardiyak patoloji oranlarının linagliptin grubunda %9.90, eksenatid grubunda %1.2, dapagliflozin grubunda %1.30 ve empagliflozin grubunda %1.5 olduğu; bu patolojilerin eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuç bize diyabet hastalarımızı kardiyak patolojilerden primer koruma açısından bu 3 tedavinin faydalı olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. In: Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019:15-31.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-180.
4. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-281.
5. Levy NK, Orzech-Byrnes NA, Aidasani SR, et al. Transition of a Text-Based Insulin Titration Program From a Randomized Controlled Trial Into Real-World Settings: Implementation Study. *J Med Internet Res*. 2018;20(3):e93.
6. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
8. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.
11. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
12. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242.
13. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2

- Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA*. 2019;321(1):69.
14. Diabetes. World Health Organization. <https://www.who.int/health-topics/diabetes>.
 15. The International Diabetes Federation (IDF). At a Glance | 119(3) Mar 2011. *Environ Health Perspect*. 2011;119(3):a106-a109.
 16. WHO Diabetes Country Profile: Turkey. World Heal Organ. 2016:1-2.
 17. Masharani U. Diabetes Mellitus & Hypoglycemia. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 57th ed. New York: Mc Graw Hill Education; 2018:1222-1268.
 18. Inzucchi SE, Lupsa B. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults>.
 19. Powers AC. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification and Pathophysiology. In: Jameson JL, ed. *Harrison's Endocrinology*. 4th ed. New York: Mc Graw Hill Education; 2017:280-292.
 20. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-2054.
 21. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MIJ. GAD Antibodies in NIDDM: Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care*. 1995;18(12):1557-1565.
 22. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990;33(9):561-568.
 23. Harris MI, Robbins DC. Prevalence of Adult-Onset IDDM in the U.S. Population. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1337-1340.
 24. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase Reveal Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults With a Non-Insulin-Dependent Onset of Disease. *Diabetes*. 1993;42(2):359-362.
 25. Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P. Type 1 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults: One End of the Rainbow. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1654-1659.
 26. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4635-4644.
 27. Lukacs K, Hosszufalusi N, Dinya E, Bakacs M, Madacsy L, Panczel P. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia*. 2012;55(3):689-693.
 28. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic Similarities Between Latent Autoimmune Diabetes in Adults, Type 1 Diabetes, and Type 2 Diabetes. :1433-1437.
 29. Pettersen E, Skorpen F, Kvaloy K, Midthjell K, Grill V. Genetic Heterogeneity in Latent Autoimmune Diabetes Is Linked to Various

- Degrees of Autoimmune Activity: Results From the Nord-Trondelag Health Study. *Diabetes*. 2010;59(1):302-310.
30. Harris MI. Impaired Glucose Tolerance in the U.S. Population. *Diabetes Care*. 1989;12(7):464-474.
 31. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeften TW Van. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333-1346.
 32. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of Long-term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients Is Associated With Improvement of B-Cell Function. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2597-2602.
 33. Lindsay RS, Howard B V. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2004;4(1):63-68.
 34. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased Insulin Secretion and Increased Insulin Resistance Are Independently Related to the 7-Year Risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes*. 1995;44(12):1386-1391.
 35. Chen K-W, Boyko EJ, Bergstrom RW, et al. Earlier Appearance of Impaired Insulin Secretion Than of Visceral Adiposity in the Pathogenesis of NIDDM: 5-Year Follow-up of Initially Nondiabetic Japanese-American Men. *Diabetes Care*. 1995;18(6):747-753.
 36. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787-794.
 37. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009;373(9682):2215-2221.
 38. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994;94(5):1714-1721.
 39. Kahn CR. Insulin Action, Diabetogenesis, and the Cause of Type II Diabetes. *Diabetes*. 1994;43(8):1066-1085.
 40. Moran A, Zhang HJ, Olson LK, Harmon JS, Poitout V, Robertson RP. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest*. 1997;99(3):534-539.
 41. Kahn SE, Halban PA. Release of Incompletely Processed Proinsulin Is the Cause of the Disproportionate Proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(11):1725-1732.
 42. Roder ME, Dinesen B, Hartling SG, et al. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(4):609-614.
 43. Rothman DL, Magnusson I, Cline G, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92(4):983-987.
 44. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with

- Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(7):664-671.
45. Carter JS. Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Minorities in the United States. *Ann Intern Med*. 1996;125(3):221.
 46. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of Diabetes, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance in U.S. Adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21(4):518-524.
 47. Bennett P. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Rifkin H, Porte DJ, eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*. New York: Elsevier; 1990:363.
 48. Klein BEK, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental History of Diabetes in a Population-Based Study. *Diabetes Care*. 1996;19(8):827-830.
 49. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. Effects of Traditional and Western Environments on Prevalence of Type 2 Diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1866-1871.
 50. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, Inactivity, and the Prevalence of Diabetes and Diabetes-Related Cardiovascular Comorbidities in the U . S ., 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1599-1603.
 51. Henry R, Scheaffer L, Olefsky J. Glycemic Effects of Intensive Caloric Restriction and Isocaloric Refeeding in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(5):917-925.
 52. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance: A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-194.
 53. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *J Clin Invest*. 1992;89(2):701-705.
 54. Vandanmagsar B, Youm Y, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011;17(2):179-188.
 55. Shoelson SE. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-1801.
 56. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*. 2003;52(7):1799-1805.
 57. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High White Blood Cell Count Is Associated With a Worsening of Insulin Sensitivity and Predicts the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):455-461.
 58. de Rekeneire N, Peila R, Ding J, et al. Diabetes, Hyperglycemia, and Inflammation in Older Individuals: The Health, Aging and Body Composition study. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1902-1908.
 59. Pradhan AD. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing

- Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327.
60. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive Lifestyle Intervention or Metformin on Inflammation and Coagulation in Participants With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2005;54(5):1566-1572.
 61. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard B V., Ravussin E. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38(10):1213-1217.
 62. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1261-1268.
 63. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795.
 64. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):S11-S24.
 65. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:S11.
 66. Sciences HH, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes (ACCORD). *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559.
 67. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139.
 68. Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor Glycemic Control in Diabetes and The Risk of Incident Chronic Kidney Disease Even in The Absence of Albuminuria and Retinopathy: The Atherosclerosis Risk in Communities (Aric) Study. *Natl Inst Heal Public Access*. 2009;168(22):2440-2447.
 69. Klein R. Relationship of Hyperglycemia to the Long-term Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med*. 1994;154(19):2169.
 70. Pirart J. Diabetes Mellitus and Its Degenerative Complications: A Prospective Study of 4,400 Patients Observed Between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978;1(3):168-188.
 71. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
 72. Khaw K, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of Hemoglobin A 1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):413.
 73. Selvin E, Steffes M, Zhu H, et al. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *Natl Inst Heal Public Access*. 2010;362(9):800-811.
 74. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW. Glycemic Control, Atherosclerosis, and Risk Factors for Cardiovascular

- Disease in Individuals With Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1965-1973.
75. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421.
 76. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421.
 77. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M. NIDDM and Its Metabolic Control Predict Coronary Heart Disease in Elderly Subjects. *Diabetes*. 1994;43(8):960-967.
 78. Centers for Disease Control and Prevention, Diabetes Public Health Resource. http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/hospitalization_national.htm.
 79. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-1343.
 80. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124-3131.
 81. Arieff A, Carrol H. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1972;51(2):73-94.
 82. Diyabette Akut Komplikasyonlar. In: *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019:125-140.
 83. Chupin M, Charbonnel B, Chupin F. C-peptide blood levels in ketoacidosis and in hyperosmolar non-ketotic diabetic coma. *Acta Diabetol Lat*. 1981;18(2):123-128.
 84. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*. 2011;28(5):508-515.
 85. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes. American Diabetes Association; 2016.
 86. Chairperson GDB, Ambrosioni E, Borch-johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:S1-S10.
 87. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Vol 106.; 2002.
 88. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PWF, Evans JC. Association of HbA1c With Prevalent Cardiovascular Disease in the Original Cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 1992;41(2):202-208.
 89. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the

- Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
90. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *Diabetes Care*. 1979;2(2):120-126.
 91. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med*. 2004;116(4):236-240.
 92. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):612-619.
 93. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607.
 94. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death. *Arch Intern Med*. 2004;164(13):1422.
 95. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk Factors for Coronary Artery Disease in Healthy Persons with Hyperinsulinemia and Normal Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 1989;320(11):702-706.
 96. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
 97. Niakan E. Silent Myocardial Infarction and Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Arch Intern Med*. 1986;146(11):2229.
 98. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: Assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):610-618.
 99. Faerman I, Faccio E, Milei J, et al. Autonomic Neuropathy and Painless Myocardial Infarction in Diabetic Patients: Histologic Evidence of Their Relationship. *Diabetes*. 1977;26(12):1147-1158.
 100. WATKINS PJ. Cardiac Denervation in Diabetic Neuropathy. *Ann Intern Med*. 1980;92(2_Part_2):304.
 101. Janghorbani M, Hu FB, Willet WC, et al. Prospective Study of Type 1 and Type 2 Diabetes and Risk of Stroke Subtypes. The Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1730-1735.
 102. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology*. 2006;67:1960-1965.
 103. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973-1980.
 104. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222.
 105. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes,

- hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):261-271.
106. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DWJ. Impaired Glucose Tolerance Increases Stroke Risk in Nondiabetic Patients With Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke. *Stroke.* 2006;37(6):1413-1417.
 107. Jørgensen L, Jenssen T, Joakimsen O, Heuch I, Ingebretsen OC, Jacobsen BK. Glycated Hemoglobin Level Is Strongly Related to the Prevalence of Carotid Artery Plaques With High Echogenicity in Nondiabetic Individuals. *Circulation.* 2004;110(4):466-470.
 108. Vitelli LL, Shahar E, Heiss G, et al. Glycosylated Hemoglobin Level and Carotid Intimal-Medial Thickening in Nondiabetic Individuals: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 1997;20(9):1454-1458.
 109. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):3S-21S.
 110. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of Lower-Extremity Disease in the U.S. Adult Population >40 Years of Age With and Without Diabetes: 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1591-1597.
 111. Shah B, Rockman CB, Guo Y, et al. Diabetes and Vascular Disease in Different Arterial Territories. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1636-1642.
 112. Mph JDN, Rockman CB, Kosiborod M, et al. Diabetes Mellitus is a Coronary Heart Disease Risk Equivalent for Peripheral Vascular Disease. *Am Heart J.* 2016.
 113. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):921-929.
 114. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3333-3341.
 115. Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, Whittle JC. Natural history of claudication : Long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. *J Vasc Surg.* 2001;34(6):962-970.
 116. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR. UKPDS 59: Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral Vascular Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(5):894-899.
 117. Leasher JL, Bourne RRA, Flaxman SR, et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1643-1649.
 118. Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir CJ, Azen SP. Severity of Diabetic Retinopathy and Health-Related Quality of Life. *Ophthalmology.* 2011;118(4):649-655.
 119. Wills JR, Doan Q V, Gleeson M, et al. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United

- States. *JAMA Ophthalmol.* 2017:E1-7.
120. Prospective UK, Study D. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.
 121. Noda K, Nakao S, Ishida S, Ishibashi T. Leukocyte Adhesion Molecules in Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol.* 2012;2012:1-6.
 122. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(1):122-135.
 123. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(Supplement 1):S135-S151.
 124. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1447-1459.e10.
 125. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-1203.
 126. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified Grid Laser Photocoagulation Versus Pars Plana Vitrectomy With Internal Limiting Membrane Removal in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(5):795-801.
 127. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1796.
 128. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). Three-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(3):245.
 129. Cho M, D'Amico DJ. Transconjunctival 25-gauge pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for chronic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:981.
 130. Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):295.e1-295.e9.
 131. Dillinger P, Mester U. Vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in chronic diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(8):630-637.
 132. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302-308.
 133. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662-1673.
 134. Kramer HJ. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA.*

- 2003;289(24):3273.
135. Krolewski AS. Progressive Renal Decline: The New Paradigm of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(6):954-962.
 136. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023-1039.
 137. Ruggenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. Glomerular Hyperfiltration and Renal Disease Progression in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2061-2068.
 138. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2010;53(11):2312-2319.
 139. Afkarian M, Katz R, Bansal N, et al. Diabetes, Kidney Disease, and Cardiovascular Outcomes in the Jackson Heart Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(8):1384-1391.
 140. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative Incidence of ESRD Versus Cardiovascular Mortality in Proteinuric Type 2 Diabetes and Nephropathy: Results From the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) Database. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(1):75-83.
 141. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225-232.
 142. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(11):1969-1977.
 143. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1813-1821.
 144. Cea Soriano L, Johansson S, Stefansson B, Rodríguez LAG. Cardiovascular events and all-cause mortality in a cohort of 57946 patients with type 2 diabetes: associations with renal function and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):38.
 145. Scirica BM, Mosenzon O, Bhatt DL, et al. Cardiovascular Outcomes According to Urinary Albumin and Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol*. 2018;3(2):155.
 146. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diyabetin Kronik Komplikasyonları. In: *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019:141-159.
 147. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, et al. The Beneficial Effects of Pancreas Transplant Alone on Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1366-1370.
 148. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M.

- Reversal of Lesions of Diabetic Nephropathy after Pancreas Transplantation. *N Engl J Med.* 1998;339(2):69-75.
149. Fioretto P, Sutherland DER, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int.* 2006;69(5):907-912.
 150. Fioretto P, Mauer S, Bilous R, Goetz F, Shuterland D, Steffes M. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet.* 1993;342(8881):1193-1196.
 151. Berkman J, Rifkin H. Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson): Report of a case. *Metabolism.* 1973;22(5):715-722.
 152. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM, Riley SL, Sandstrom DJ. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int.* 1989;36(4):526-536.
 153. Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C, et al. Expansion of Cortical Interstitium Is Limited by Converting Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetic Patients with Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1253-1263.
 154. Fliser D, Wagner K, Loos A, Tsikas D, Haller H. Chronic Angiotensin II Receptor Blockade Reduces (Intra)Renal Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1135-1140.
 155. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(8):605-617.
 156. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):131-138.
 157. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(9):839-848.
 158. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306.
 159. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):368-375.
 160. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:ASN.2018010103.
 161. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334.
 162. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of Sitagliptin on Kidney

- Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2304-2310.
163. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1-34.
 164. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes MS, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy , retinopathy , and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817-824.
 165. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, Brien PCO. Variables influencing neuropathic endpoints : The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. 1995;(June):1115-1122.
 166. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154.
 167. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy. *JAMA*. 2015;314(20):2172.
 168. Cortez M, Singleton JR, Smith AG. Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. In: Zochodne DW, Malik RA, eds. *Diabetes and the Nervous System*. Vol 126. 3rd ed. Elsevier B.V.; 2014:109-122.
 169. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6).
 170. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic Interventions for Painful Diabetic Neuropathy. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):639.
 171. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: Efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(2):173-176.
 172. Capsaicin Study Group. Effect of Treatment With Capsaicin on Daily Activities of Patients With Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1992;15(2):159-165.
 173. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, Tolerability, and Impact on Quality of Life of the 5% Lidocaine Patch in Diabetic Polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2004;61(6):914.
 174. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011;76(20):1758-1765.
 175. Chen W, Yang G, Liu B, Manheimer E, Liu J. Manual Acupuncture for Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Baradaran HR, ed. *PLoS One*.

- 2013;8(9):e73764.
176. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With -Lipoic Acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770-776.
 177. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-2375.
 178. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-393.
 179. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;397(7):633-644.
 180. Golden SH. Diabetes Mellitus. In: Ashar BH, Miller RG, Sisson SD, eds. *The Johns Hopkins Internal Medicine Board Review*. 5th ed. Elsevier; 2015:314-325.
 181. Powers AC. Diabetes Mellitus: Management and Therapies. In: Jameson JL, ed. *Harrison's Endocrinology*. 4th ed. New York: Mc Graw Hill Education; 2017:293-316.
 182. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-Associated Fractures in Type 2 Diabetes: An analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2008;31(5):845-851.
 183. Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, et al. Impaired Hyperglycemia-Induced Delay in Gastric Emptying in Patients With Type 1 Diabetes Deficient for Islet Amyloid Polypeptide. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2325-2331.
 184. Fineman MS, Koda JE, Shen LZ, et al. The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism*. 2002;51(5):636-641.
 185. Kong M-F, Stubbs TA, King P, et al. The effect of single doses of pramlintide on gastric emptying of two meals in men with IDDM. *Diabetologia*. 1998;41(5):577-583.
 186. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. İnsülin Dışı Antihyperglisemik (Oral Antidiyabetik ve İnsülinmimetik) İlaçların Kullanım İlkeleri. In: *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019:75-86.
 187. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2011;2(2):101-121.
 188. Lee Y, Jun H. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism*. 2014;63(1):9-19.
 189. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettlér R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol Metab*. 1997;273(5):E981-E988.
 190. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic

- patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741-744.
191. Craddy P, Palin H, Johnson KI. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. *Diabetes Ther*. 2014;5(1):1-41.
 192. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-1588.
 193. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335.
 194. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-2076.
 195. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimpiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2019;322(12):1155.
 196. Liu J, Li L, Deng K, et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;357:j2499.
 197. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;353(2231):i2231.
 198. Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ*. 2018;360:k872.
 199. Tarapués M, Cereza G, Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013.
 200. Administration US Food & Drug. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-dpp-4-inhibitors-type-2-diabetes-may-cause-severe-joint-pain?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery.2015
 201. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(4):524-536.
 202. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
 203. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2016;316(5):500.
 204. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular

- Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
205. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851.
 206. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257.
 207. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239.
 208. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):1-111.
 209. Nauck MA, Kahle M, Baranov O, Deacon CF, Holst JJ. Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(2):200-207.
 210. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015;385(9982):2057-2066.
 211. Madsen LW, Knauf JA, Gotfredsen C, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Thyroid: C-Cell Effects in Mice Are Mediated via the GLP-1 Receptor and not Associated with RET Activation. *Endocrinology*. 2012;153(3):1538-1547.
 212. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation. *Endocrinology*. 2010;151(4):1473-1486.
 213. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001007.
 214. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009417.
 215. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(8):783-794.
 216. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
 217. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.
 218. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of

- Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022-2031.
219. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2012;9(2):117-123.
 220. Liu X, Zhang N, Chen R, Zhao J, Yu P. Efficacy and safety of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1295-1303.
 221. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013;11(1):43.
 222. Hollander P, Liu J, Hill J, et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):193-207.
 223. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(7):1173-1178.
 224. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med*. 2012;44(4):375-393.
 225. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(3):348-355.
 226. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4365.
 227. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1162-1166.
 228. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-1693.
 229. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2300-2302.
 230. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):157-166.
 231. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk

- among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obes Metab.* 2016;18(12):1199-1206.
232. Chang H-Y, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1190.
233. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(3):387-393.
234. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) - A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2013;166(2):217-223.e11.
235. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşım. In: *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu.* TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu; 2019:95-112.
236. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.
237. Ural D. Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression of Epidemiological Studies for Cardiovascular Risk Factors conducted in Turkey: Obesity Data. *Turk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol.* 2018;46(7):577-590.
238. Ledesma G, Umpierrez GE, Morley JE, et al. Efficacy and safety of linagliptin to improve glucose control in older people with type 2 diabetes on stable insulin therapy: A randomized trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(11):2465-2473.
239. Yamamoto F, Ikeda R, Ochiai K, Hirase T, Hayashi N, Okamura T. Long-Term Safety and Effectiveness of Linagliptin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes and Renal Dysfunction: a Post-Marketing Surveillance Study. *Diabetes Ther.* 2020;11(2):523-533.
240. Cha S-A, Park Y-M, Yun J-S, et al. A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):58.
241. Kurozumi A, Okada Y, Satoh H, et al. Effects of linagliptin monotherapy compared with voglibose on postprandial lipid profiles in Japanese patients with type 2 diabetes: linagliptin study of effects on postprandial blood glucose (L-STEP) sub-study 1. *Endocr J.* 2018;65(4):415-425.
242. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 Inhibitors and Lipids: Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2012;29(1):14-25.
243. Scheen AJ. Pharmacokinetics and Clinical Use of Incretin-Based Therapies in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(1):1-21.
244. Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MHA, et al. Acute renal effects of the

- GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(7):1412-1421.
245. Bulum T, Prkačin I, Duvnjak L. Treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide decreases albuminuria in overweight type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(suppl_1):i487-i487.
 246. Brunell S, Toth P, Ramirez, Cobble, Chilton, Chiquette. Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8(1):621.
 247. Simó R, Guerci B, Schernthaner G, et al. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):116.
 248. Jabbour SA, Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Öhman P. Effects of exenatide once weekly plus dapagliflozin, exenatide once weekly, or dapagliflozin, added to metformin monotherapy, on body weight, systolic blood pressure, and triglycerides in patients with type 2 diabetes in the DURATION-8 study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(6):1515-1519.
 249. Scheerer M, Rist R, Proske O, Meng A, Kostev K. Changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin therapy: a primary care database study. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2016;Volume 9:337-345.
 250. Wilding J, Bailey C, Rigney U, Blak B, Kok M, Emmas C. Dapagliflozin therapy for type 2 diabetes in primary care: Changes in HbA1c, weight and blood pressure over 2 years follow-up. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(5):437-444.
 251. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(10):928-938.
 252. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223-2233.
 253. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2015-2022.
 254. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: A randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013;11(1):1-10.
 255. Kurinami N, Sugiyama S, Yoshida A, et al. Dapagliflozin significantly

- reduced liver fat accumulation associated with a decrease in abdominal subcutaneous fat in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;142:254-263.
256. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res.* 2016;8(12):844-847.
 257. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020:1-15.
 258. DeFronzo RA, Ferrannini E, Schernthaner G, et al. Slope of change in HbA 1c from baseline with empagliflozin compared with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes . *Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;1(2):e00016.
 259. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int.* 2018;93(1):231-244.
 260. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, et al. Empagliflozin as Add On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM). *Can J Diabetes.* 2013;37(2013):S32.
 261. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1650-1659.
 262. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):208-219.
 263. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-1529.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana sabırla yardımcı olan ve önüme çıkan engelleri aşmam için yol gösteren çok değerli tez danışmanım, Endokrinoloji Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Soner CANDER'e

Asistanlık sürecinin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız, desteğini bizden esirgemeyen ve özveri ile hekimlik sanatını bize sevdiren başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Hasta verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ve yorumlanmasında bana yol gösteren ve desteğini esirmeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gökhan OCAKOĞLU'na,

Hayatım boyunca daima yanımda olan, karşılıksız ve koşulsuz bir sevgi ile beni kuşatan, her türlü destek ve şefkati benden esirgemeyen saygıdeğer anne, babama ve tüm aile fertlerine,

Zorlukları basitleştiren ve üstesinden gelebileceğime inandıran, sevgi ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen sevgili eşim Muhammed GÜLTAŞ'a,

Asistanlık eğitimin esnasında beraber çalışmaktan mutlu olduğum tüm çalışma arkadaşlarıma ve abla-kardeş, abi-kardeş olduğumuz tüm yan dal uzmanlarımıza destekleri için sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

05 Ocak 1991 tarihinde Aydın'da doğdum. 2009-2015 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi aldım. Mezuniyet sonrasında İstanbul Eyüp Toplum Sağlığı Merkezi'nde 6 ay mecburi hizmet yaptım. 2015 Sonbahar dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünü kazandım ve bu bölümde araştırma görevlisi doktor olarak uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Bahriye GÜLTAŞ
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı